UNIVERSITÉ PAUL SABATIER
118, ROUTE DE NARBONNE
31 - TOULOUSE

Année 1970 N° 201

ETUDE CRITIQUE SUR LE TRAITEMENT DES GLOMERULOPATHIES PAR L'HEPARINE

A propos de 11 observations

THÈSE
pour le Doctorat en Médecine
(Diplôme d'Etat)

Présentée et soutenue publiquement en
Novembre 1970
par

FLIPO Raymond

Membres du Jury

MM.	DUCOS	Président
	SUC	Assesseurs
	BIERME	
	CONTE	
	SALVADOR	

UNIVERSITÉ PAUL SABATIER
118, ROUTE DE NARBONNE
31 - TOULOUSE

Année 1970 N° 201

ETUDE CRITIQUE SUR LE TRAITEMENT DES GLOMERULOPATHIES PAR L'HEPARINE

A propos de 11 observations

THÈSE
pour le Doctorat en Médecine
(Diplôme d'Etat)

Présentée et soutenue publiquement en
Novembre 1970
par

FLIPO Raymond

Membres du Jury

MM.	DUCOS	Président
	SUC	
	BIERME	Assesseurs
	CONTE	
	SALVADOR	

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur Jean DUCOS

Professeur d'Immunologie
Biologiste des Hôpitaux
Directeur Adjoint du Centre de Transfusion Sanguine de Toulouse
Chevalier de l'Ordre du Mérite National

Vous nous avez fait le très grand honneur d'accepter de présider le jury de notre thèse,

Nous tenons à vous exprimer notre profonde gratitude.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543906_0034

A NOTRE JURY DE THESE

Monsieur le Professeur Michel SUC

Professeur sans chaire de Médecine Générale

et Thérapeutique

Médecin des Hôpitaux

Monsieur le Professeur Robert BIERME

Maître de Conférences Agrégé d'Immunologie,

d'Hématologie, des Maladies du Sang

Chef de Service au Centre de Transfusion

Sanguine et d'Hématologie de Toulouse

Monsieur Jean CONTE

Inscrit sur la liste d'aptitude aux fonctions

de Maître de Conférences Agrégé

Chef de Clinique

Assistant des Hôpitaux de Néphrologie

Monsieur le Professeur Michel SALVADOR

Maître de Conférences, Agrégé de Thérapeutique.

Vous nous avez fait l'honneur
de siéger à notre thèse, veuillez
trouver, ici, avec notre
reconnaissance pour l'enseignemen
que vous nous avez dispensé,
l'expression de nos respectueux
remerciements.

A Madame M. MIGNON - CONTE

Attachée de Recherches à l'I.N.S.E.R.M.

Nous vous remercions pour
les documents histologiques
que vous nous avez fournis.
Veuillez croire à notre
hommage respectueux.

A notre Père,

Grande eut été sa satisfaction d'assister à notre soutenance de Thèse. Nous retiendrons son témoignage paternel et de Médecin.

A notre Mère,

En remerciement de tous ses efforts pour nous permettre d'obtenir satisfaction.

A notre Famille,

Avec l'assurance de toute mon affection.
Qu'elle nous soutienne en toute difficulté.

A mes Amis.

=-=-=-=-=

UNIVERSITE PAUL SABATIER

118, route de Narbonne

31 - TOULOUSE

TABLEAU DU PERSONNEL

UNITES MEDICALES

Président de l'Université : Monsieur LARENG

1er Vice-Président : Monsieur MATHIS

Directeur de l'Unité de Sciences Médicales : Monsieur MONNIER
Toulouse - Purpan

Directeur de l'Unité de Sciences Médicales : Monsieur ENJALBERT
Toulouse - Rangueil

Doyens honoraires : MM. LAZORTHES, GORSE, CALVET, BRUSTIER

Professeurs honoraires : MM. VALLOIS, TAPIE, DELAS, RISER,
BUGNARD, VINCENT, MOREL, BOUISSET
CALMETTES, THOMAS, LAGROT, DULUCQ.

Clinique Médicale et Cardiologique	MM.	DARDENNE
Clinique Médicale Sud		GADRAT
Clinique Chirurgicale		FICAT
CLinique Chirurgicale A et Gynécologie		POULHES
Clinique Chirurgicale B et du Cancer		GRIMOUD
Clinique Chirurgicale Infantile et Orthopédie		PASQUIE
Clinique Chirurgicale Orthopédique et traumatologique		RIEUNAU
Clinique de Chirurgie cardio-vasculaire		ENJALBERT
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques		BAZEX
Clinique des voies urinaires		LHEZ
Clinique des maladies infectieuses		ARMENGAUD Max.
Clinique médicale infantile et puériculture		SOREL
Clinique médicale de la première enfance		BARDIER
Clinique de neuro-chirurgie		LAZORTHES G.
Clinique neurologique et psychiatrique		GERAUD
Clinique obstétricale		PONTONNIER
Clinique odonto-stomatologique		CADENAT
Clinique ophtalmologique		N.....
Clinique O.R.L. et chirurgie maxillo-faciale		CALVET
Clinique de pneumo-phtisiologie		DELAUDE
Clinique rhumatologique		RUFFIE René
Accouchement et obstétricie sociale		MONROZIES
Anatomie		BASTIDE
Anatomie pathologique		FABRE Jacques
Anesthésie et réanimation		LARENG Louis
Bactériologie et Virologie	Mme	ENJALBERT
Biophysique médicale A		AUVERGNAT

./.

Biophysique médicale B	BRU
Chimie Biologique	VALDIGUIE Paul
Electro radiologie	MARQUES
Embryologie générale	BROUSSY Jean
Hématologie	RUFFIE Jacques
Histologie	BIMES
Hydrologie, Thérapeutique et Climatologie	N....
Cardiologie clinique et expérimentale	N....
Hygiène et Médecine sociale	MONNIER
Immunologie	DUCOS
Médecine légale et médecine du travail	PLANQUES
Pathologie chirurgicale	DAMBRIN
Pathologie générale et médecine expérimentale	SENDRAIL
Pathologie médicale	RIBAUT
Physiologie	LAPORTE Yves
Physiologie appliquée et pharmacologie	BAISSET
Sémiologie et clinique médicale	LAPORTE Jacques
Thérapeutique	DARNAUD

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Histologie et Embryologie	MM.	GUILHEM
Anatomie pathologique		BOUISSOU
Biochimie médicale		DOUSTEBLAZY
Histologie et Embryologie		PLANEL
Oto-Rhino-Laryngologie		CLAUX
Pathologie Médicale		BOULARD
Physiologie		MONTASTRUC
Physiologie		BESSOU
Physique Médicale		COMMANAY
Pneumo-Phtisiologie		MIGUERES

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Anatomie pathologique	MM.	FABRE Jean
Bactériologie, parasitologie, virologie	Mme	LARENG M.B.
Biochimie médicale		VALDIGUIE Pierr
Chirurgie générale		GEDEON
Chirurgie générale		SARRAZIN
Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire		ESCHAPASSE
- Electro-radiologie		PONS
Electro-radiologie		ROULLEAU
Médecine générale et thérapeutique		BOLLINELLI
Ophtalmologie		DEODATI
Pédiatrie		DALOUS
Neuro-chirurgie		ESPAGNO Jacques
Médecine Générale et thérapeutique		SUC
Pédiatrie		REGNIER
Médecine Générale		RIBET

./.

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Carcinologie	MM.	ESTRADE
Médecine Générale et thérapeutique		BES
Pathologie expérimentale		GLEIZES
Médecine générale		ARLET Jacques
Dermatologie, Vénéréologie		DUPRE
Thérapeutique		DENARD
Physiologie		GERAL J.Pierre
Cardiologie		BOUNHOURE
Thérapeutique, réanimation médicale, rééducation fonctionnelle, et Hydrologie		SALVADOR M.
Radiologie		COMBES Pierre
Pneumo-phtisiologie		ALBAREDE J.L.
Pédiatrie génétique médicale		BOCHICCIOLI P.
Chirurgie générale		ESCAT Jean
Chirurgie générale		COSTAGLIOLA
Orthopédie, Traumatologie, Chirurgie plastique et reconstructive		UTHEZA Guy
Urologie		PONTONNIER F.
Histologie, Embryologie, Cytogénétique		SOLEILHAVOUP
Biophysique		GUIRAUD Robert
Physiologie		PAGES Bernard
Parasitologie		LARROUY
Immunologie, Hématologie, Maladies du sang		BIERME Robert
Anatomie et organogénèse		JUSKIEWENSKI S
Médecine Interne		FEDOU Robert
Médecine Générale		RASCOL

A G R E G E S

Médecine Générale	MM.	CALAZEL
Médecine Générale		LE TALLEC
Chirurgie Générale		GAUBERT
Médecine Légale		GREZES-RUEFF
Neurologie et Psychiatrie		GAYRAL
Ophtalmologie		BEC

A G R E G E S-L I B R E S

Chirurgie Générale	MM.	SOUQUET
Pathologie Chirurgicale		DIEULAFE
Obstétrique		ESPAGNO G.

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE

Psychiatrie	M.	LABOUCARIE

Secrétaire Général de l'Université : Monsieur PRINEAU J.P.

La faculté déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats (délibération en date du 12 Mai 1891).

:=:=:=:=:=:=:

TABLE DES MATIERES

	Pages
INTRODUCTION	1 -
I) ETUDE DES DOSSIERS	3 -
A) Méthodologie	
1°) Enquête Clinique	
2°) Enquête Biologique	
3°) Enquête Immunologique	
4°) Enquête Histologique	
5°) Méthode de Traitement	
B) Présentation des Observations	6 -
C) Etude Synthétique	43 -
1°) Enquête Clinique	
2°) Enquête Biologique	
3°) Enquête Immunologique	
4°) Enquête Histologique	
D) Résultats Thérapeutiques	48 -
1°) Efficacité du Traitement	
2°) Corrélation clinique, biologique, Immunologique et Histologique	
3°) Rapidité d'évolution	
4°) Temps de Latence	
5°) Valeur d'Hypocoagulabilité	
6°) Tolérance du Traitement	
II. DISCUSSION	
A) Mécanisme des altérations glomérulaires d'origine Immunologique	
1°) Classification des néphropathies glomérulaires	58 -

./.

2°) Etude Analytique des différents facteurs 64 -

B) Efficacité des Antivitamines K 69 -

1°) Les drogues
2°) Mode d'action
3°) Propriétés des Antivitamines K

C) Etude de l'Héparine et de ses propriétés 71 -

1°) Métabolisme de l'Héparine
2°) Propriétés de l'Héparine

D) Mécanismes d'action de l'Héparine 75 -

1°) Sur les phénomènes de coagulation et de fibrinoformation
2°) Sur les phénomènes inflammatoires
3°) Sur le Complément Sérique
4°) Sur les lipides sanguins

E) Discussion de nos résultats 81 -

1°) Résultats Théoriques
2°) Résultats Pratiques

CONCLUSION 84 -

BIBLIOGRAPHIE 85 -

:-:-:-:-:

I N T R O D U C T I O N

Le pronostic des glomérulonéphrites aigues anuriques reste toujours, en 1970, très sévère, malgré toutes les tentatives thérapeutiques. Celui des glomérulonéphrites aigues simples reste au début toujours aussi imprévisible ; les biopsies rénales tardives apportent seulement des points de repère dans l'histoire naturelle de la mutilation glomérulaire secondaire aux agressions immunologiques des glomérules.

Quand on sait que les glomérulonéphrites chroniques représentent près de 50 % des causes d'insuffisance rénale terminale chez l'adulte jeune ; quand on considère que, dans les meilleures conditions, seulement la moitié des malades pourront être pris en hémodialyse périodique, et éventuellement transplantés, il s'avère fondamental de rechercher un traitement capable d'enrayer l'évolution des glomérulonéphrites aigues vers l'insuffisance rénale chronique. Le traitement devant être actif très tôt, puisque, à l'heure actuelle, aucune drogue ne parait pouvoir empêcher "l'obsolescence" du glomérule, dès lors qu'il existe une prolifération extra-capillaire ou une hyalinose et une prolifération endo-capillaire.

Les travaux expérimentaux et cliniques réalisés dans les trois dernières décennies ont montré que toute altération glomérulaire d'origine immunologique comporte une phase de coagulation intravasculaire. Ce phénomène de coagulation intravasculaire pouvant être considéré comme le "maillon" indispensable entre l'agression immunologique et sa traduction histologique.

Si les conclusions thérapeutiques ont été tardives, c'est que les processus de coagulation étaient initialement apparus comme un paramètre secondaire et contingent à de nombreux auteurs. C'est seulement dans la dernière décennie que les phénomènes de coagulation intravasculaire ont été reconnus comme la lésion élémentaire la plus significative des altérations tissulaires d'origine immunologique, ou encore mieux des phénomènes "inflammatoires" en général.

./.

En 1970, le nombre des glomérulonéphrites traitées par l'Héparine reste encore très faible ; seule la publication systématique de tous les cas traités permettra de faire une analyse critique de l'action de cette drogue dans le traitement des glomérulonéphrites aigues. Mais, depuis la publication initiale de MILLIEZ (71) en 1966, l'efficacité de l'Héparine semble certaine dans le traitement des glomérulonéphrites aigues anuriques.

Dans cette thèse inaugurale, nous avons rassemblé 11 dossiers de néphropathies glomérulaires traitées par l'Héparine, - 6 dossiers de glomérulonéphrites aigues et 5 dossiers de glomérulonéphrites pariéto-prolifératives -, qui constituent un ensemble homogène. Même si cette étude critique ne peut répondre à la question posée, l'Héparine a - t - elle une efficacité tardive dans le traitement des néphropathies glomérulaires ?, elle apporte quelques éléments de réponse et soulève de nombreux problèmes, préludes à de nouvelles recherches ; c'est le but essentiel de ce travail.

§-§-§-§-§

./.

I. ETUDE DES DOSSIERS

Nous avons traité par l'Héparine 16 néphropathies glomérulaires primitives ou secondaires.

Pour ce travail, nous n'avons retenu que les dossiers de néphropathies glomérulaires aigues (6 observations) et parieto-prolifératives (5 observations), qui constituent 2 groupes homogènes. Parmi les autres néphropathies glomérulaires, qui ont été mises en traitement par l'Héparine, nous pouvons citer : 2 néphropathies Lupiques, 2 nécroses corticales bilatérales, et une micrcangiopathie thrombotique à forme rénale exclusive.

Tous ces dossiers ont bénéficié de la même méthode de travail, c'est-à-dire de la même enquête clinique, biologique, immunologique et histologique, de la même méthode de surveillance et d'analyse des résultats.

§-§-§

A. METHODOLOGIE

1°) Enquête clinique

Elle comprend l'étude des antécédents, la recherche d'un syndrome infectieux, l'analyse de l'âge auquel survient la maladie, du temps de latence existant entre le début clinique et le début du traitement, l'analyse du syndrome oedémateux et du syndrome vasculaire (T.A., F.O., Télécoeur, E.C.G.), et de la diurèse journalière.

2°) Enquête Biologique

Elle comprend l'étude de la protéinurie (g/24 h), du débit des Hématies par minute, de la filtration glomérulaire exprimée par la clearance à la créatinine endogène des 24 heures en ml/mn, de l'électrophorèse et de la protéinurie, de la formule et de la numération sanguine, et de la vitesse de sédimentation.

./.

3°) Enquête Immunologique

Elle comprend le dosage de la fibrinémie, des antistreptolysines O, l'étude du test de transformation lymphoblastique à l'antigène M du streptocoque, le dosage du Complément Sérique (Fraction C' du Complément, selon la méthode de Soulier exprimée en unité 50 % et dosage immunologique par diffusion en gelose du composant C'3 - C'4 ou Beta - 1 - C - Globuline), l'étude de la sélectivité de la protéinurie à l'immunoélectrophorèse : protéinurie physiologique (0), sélectivité (1), moyennement sélective (2), peu sélective (3), non sélective (4).

4°) Enquête Histologique

Elle comprend une première Ponction Biopsie Rénale (P B R) pratiquée avant le traitement héparinique pour établir le diagnostic.

La deuxième P B R est faite peu de temps après la fin du traitement pour noter les modifications éventuelles des lésions élémentaires. Une 3ème P B R de contrôle est réalisée au 3ème ou au 6ème mois.

L'examen est fait au microscope optique et au microscope électronique. Sur chaque échantillon bioptique, nous avons noté des lésions glomérulaires, tubulaires, interstititielles et artériolaires, essentiellement sous forme de lésions élémentaires.

Un coefficient de gravité lésionnelle est attribué à chaque lésion élémentaire, selon une méthode semi-quantitative, en tenant compte de son importance et de sa diffusion. Ces coefficients sont gradués de 0 à 4 + (échelle de Pirani).

5°) Méthode de traitement

1) Les Drogues

Nous avons utilisé l'Héparinate de Sodium et l'Héparinate de Calcium.

2) Le traitement pratiqué

. Durée : 2 à 7 semaines

.

./.

. Modalités :

Dans 2 cas, l'Héparinate de Sodium fut seul injecté.

Dans 4 cas, l'Héparinate de Calcium fut seul utilisé.

Dans les autres cas, une alternance d'emploi, selon 1 à 2 semaines pour chaque drogue, est réalisée.

. Thérapeutique associée :

Seule, une Penicillino-Thérapie, par voie orale, est utilisée en cours de traitement Héparinique.

3) Surveillance

Un bilan d'Hémostase complet avec Héparinémie est demandé matin et soir. Il nous a paru fondamental d'obtenir une anticoagulation efficace comme nous le verrons dans l'analyse des observations.

§-§-§

B. PRESENTATION DES OBSERVATIONS

1er GROUPE	2ème GROUPE
ATT... Alain	ESQ... Véronique
BAR... Nello	PES... Martine
BOU... Thérèse	RAM... Michel
ELM... Mohamed	ROU... Béatrice
PIA... Brigitte	THE... Gérard
ROD... André	

./.

Observation ATT... 17 ans

Il s'agit d'un jeune garçon de 17 ans, qui présente 10 jours après une angine, des douleurs abdominales et des douleurs articulaires essentiellement lombaires - accompagnées d'une hématurie macroscopique. L'apparition d'une insuffisance rénale aigue oligo-anurique entraine l'hospitalisation dans le Service de Néphrologie, où le malade est dialysé à 2 reprises. Le diagnostic de Purpura Rhumatoïde est confirmé par la biopsie rénale car il s'agit d'une glomérulonéphrite aigue endocapillaire diffuse essentiellement exsudative où l'abondance des polynucléaires est telle que l'aspect histologique est presque nécrotique ; enfin, dans les 20 % des glomérules atteints, il existe une réaction segmentaire prédominante. Devant la gravité clinique et histologique de cette atteinte glomérulaire, le malade est mis en traitement par l'Héparine intraveineuse pendant 15 jours, relayée par la calciparine sous-cutanée pendant 3 mois.

L'évolution est immédiatement favorable ; en particulier la reprise de diurèse normale. Cette évolution clinique favorable est associée à la normalisation du taux de la beta 1 C Globuline, tandis que le tracé de filtration de la protéinurie de "non sélectif" devient "sélectif".(Tabl); Le parallélisme anatomo-clinique est très significatif et "spectaculaire" : puisque la biopsie rénale est pratiquement normale après le premier mois de traitement.

DISCUSSION

Cette observation nous permet de faire plusieurs remarques :

- Il faut souligner le parallélisme très étroit entre l'évolution des signes cliniques, l'augmentation du taux du Complément sérique (beta 1 C Glob) et l'amélioration des signes histologiques.
- L'intervalle de temps entre le début clinique et le traitement était inférieur à un mois.
- Les signes histologiques étaient essentiellement exsudatifs, et l'abondance des polynucléaires doit être soulignée. La prolifération extracapillaire est restée stationnaire ("blocage") sur les 3 biopsies itératives.

:=:=:=:=:=:

TABLEAU HISTOLOGIQUE

DATES		30.9.67	3.11.67	27.2.68
Glomérules examinés		26	11	20
Lésions Glomérulaires				
Réduction de la lumière capillaire		+++	+	-
Hypercellularité	Endothéliale	-	-	-
	Intercapillaire	+++	++	-
	Polynucléaire	+++	+	-
Dépôts				
Fibrinoïdes	Endomenbraneux	-	-	-
	Intercapillaires	-	-	-
Hyalins	Intercapillaires	-	-	-
Nodules	Hyalins			
Croissants		5	6	7
Pains à cacheter		0	0	0
Lésions Tubulaires				
Atrophie		-	-	-
Lésions Interstititielles				
Inflammation		+	+	+
Sclérose		-	-	+
Lésions Artériolaires				
Artérioles		-	-	-

./.

	Avant HEPARINE	Fin HEPARINE	Après HEPARINE	
AZOTEMIE g/l	2,30	0,50	0,20	0,20
PROTEINURIE g/24 h	3,5	3	0,50	0,25
I M E		3-4	2	2
ASLO	Normal	Normal	Normal	Normal
Albumine	33 %	22 %	35 %	
Alpha 2	15 %	20 %	13 %	
Gamma G	23 %	31 %	19 %	
HEMATURIE h/mm	Nombreux		22.400	
CLEARANCE CREATININE	10 ml/mm	64,4 ml/mm	64 ml/mm	140 ml/mm
F N-G R	3.500.000	3.350.000	4.500.000	4.700.000
C' u 50 %	25	24	70	
C'3 - C'4	25-33	100	100	100

ATT...Alain

.../...

Observation BAR...Nello 63 ans

Malade de 63 ans, hospitalisé en Janvier 1968, 10 jours après une rhinopharyngite, pour insuffisance rénale aigue associée à une décompensation cardiaque aigue, une hématurie macroscopique, une protéinurie abondante, une oligoanurie. Il s'agit d'une glomérulonéphrite aigue hypocomplémentaire et streptococcique, post-angineuse. Le traitement par l'Héparinate de Sodium intra-veineux est entrepris 15 jours après le début clinique de l'atteinte glomérulaire, pendant 5 semaines.

Comme le suggère la comparaison des résultats (Tableau), l'action de l'Héparine est particulièrement significative sur le Complément Sérique, dont le taux redevient normal en une semaine, sur la protéinurie qui a disparu à la fin du traitement et dont le tracé de filtration devient sélectif, sur la diurèse qui se normalise dès le 2ème jour du traitement et sur la filtration glomérulaire enfin qui augmente progressivement. Le parallélisme anatomo-clinique est à souligner : la 2ème Ponction Biopsie du Rein est sensiblement normale (Tableau) à la 5ème semaine du traitement. Sur la 3ème Biopsie Rénale, pratiquée à la 10ème semaine, il ne persiste qu'une discrète hypercellularité mésangiale.

DISCUSSION

L'action de l'Héparine semble particulièrement démonstrative dans cette observation, tant du point de vue clinique que du point de vue biologique. La rapidité d'évolution de cette glomérulonéphrite aigue de l'adulte vers la "guérison biologique" permet d'éliminer une restitution spontanée.

Trois faits nous paraissent significatifs :

- le délai entre le début clinique et le début du traitement a été de 15 jours ;
- les lésions glomérulaires étaient essentiellement du type exsudatif avec une très forte infiltration des glomérules par les polynucléaires ;
- l'Héparine a été efficace non seulement sur les signes exsudatifs glomérulaires, mais également sur les signes exsudatifs péri-glomérulaires.

Il existe un parallélisme étroit entre la normalisation du taux du Complément Sérique, l'amélioration de l'exploration fonctionnelle rénale et la restitution histologique.

:=:=:=:=

./.

TABLEAU HISTOLOGIQUE

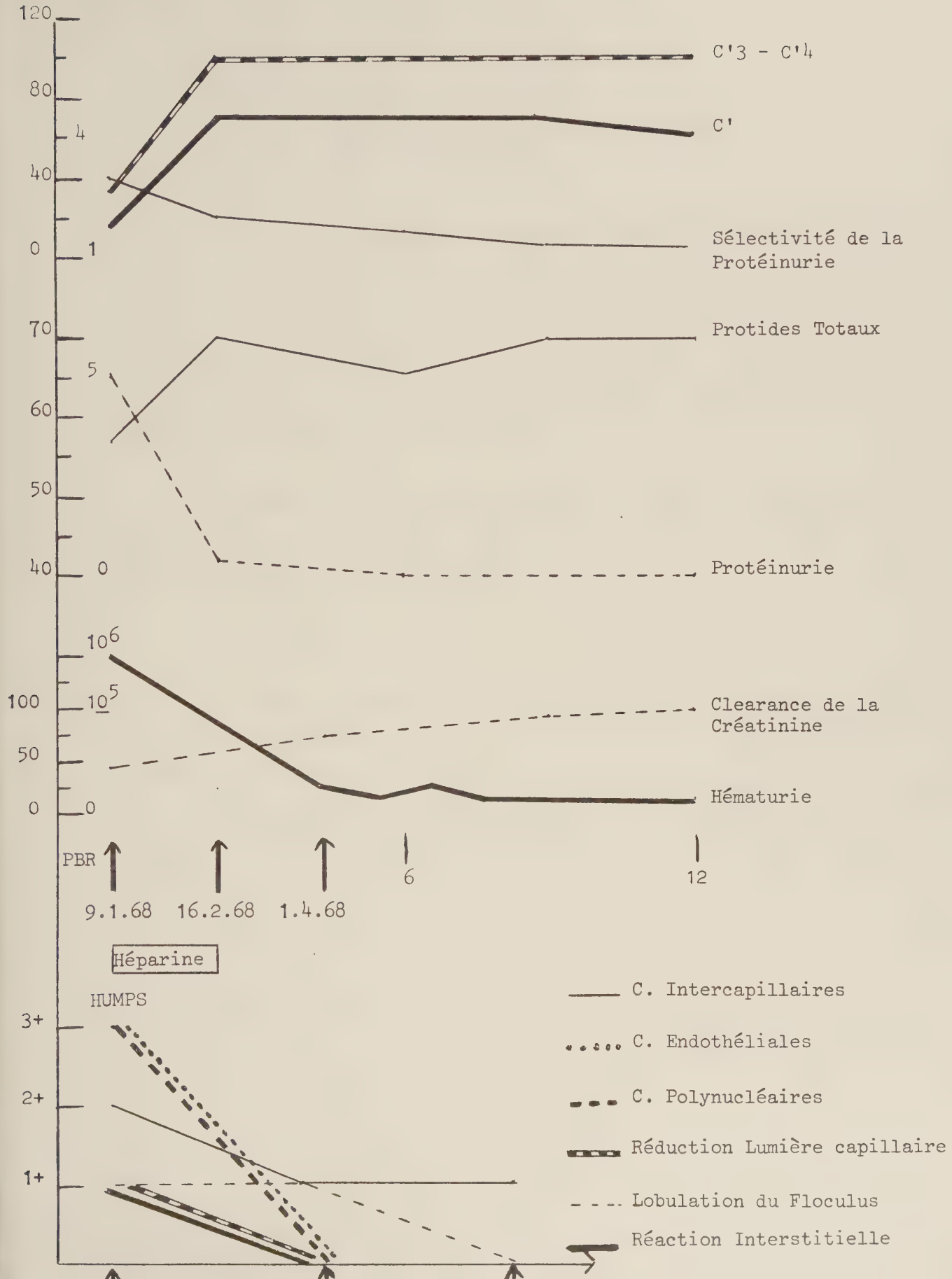
DATES		9.1.68	16.2.68	27.3.68
Glomérules examinés		10	25	14
Lésions Glomérulaires				
Réduction de la lumière capillaire		+	+	-
Hypercellularité	Endothéliale	-	-	-
	Intercapillaire	++	+	+
	Polynucléaire	+++	-	-
Dépôts				
Fibrinoïdes	Endomenbraneux	-	-	-
	Intercapillaires	+	+	-
Hyalins	Intercapillaires	-	-	-
Nodules	Hyalins			
Croissants		0	0	0
Pains à cacheter		1	2	0
Lésions Tubulaires				
Atrophie		-	-	-
Lésions Interstitielles				
Inflammation		+++	-	-
Sclérose		-	+	-
Lésions Artériolaires				
Artérioles		-	+	-

./.

	Avant HEPARINE	Fin HEPARINE	Après HEPARINE	
AZOTEMIE g/l	0,66	0,39	0,35	
PROTEINURIE g/24 h	2,5	Traces	0	
I M E	2	1		
ASLO	800	640		
Albumine Alpha 2 Gamma G	37 % 12 % 32 %	35 % 14 % 32 %	53 % 12 % 17 %	
HEMATURIE h/mm	134.400	Nombreux	1.200	
CLEARANCE CREATININE	43	50	69	
F N - G R	4.500.000	3.700.000	4.400.000	
C' u 50 %	18	77	70	
C'3 - C'4	33	100	100	

BAR... Nello

.../...


120
80
4
40
0
1
C'3 - C'4
C'
Sélectivité de la Protéinurie
70
5
60
50
40
0
Protides Totaux
Protéinurie
10^6
100
10^5
50
0
0
Clearance de la Créatinine
Hématurie
PBR
6
12
9.1.68
16.2.68
1.4.68
Héparine
HUMPS
3+
2+
1+
C. Intercapillaires
C. Endothéliales
C. Polynucléaires
Réduction Lumière capillaire
Lobulation du Floculus
Réaction Interstitielle

Observation BOU... Thérèse 17 ans

Il s'agit d'une glomérulonéphrite aigue streptococcique post-angineuse sévère, arrivée dans le Service en insuffisance rénale aigue, un mois après le début clinique. L'anurie va durer 42 jours et nécessiter 7 jours de dialyse péritonéale et 7 séances d'hémodialyse. Aux lésions glomérulaire mutilantes (80 % des glomérules sont en pain à cacheter) étaient associées des lésions d'angéite d'hypersensibilité, également streptococciques (Tableau).

L'Héparine intra-veineuse prescrite pendant 7 semaines, permet une reprise de la diurèse satisfaisante avec une fonction rénale acceptable (clearance de la créatinine à 45 ml/mm).

DISCUSSION

Comme le suggèrent les biopsies itératives, l'Héparine a preservé les 20 % de glomérules restants, et a diminué l'intensité des lésions élémentaires.

Ce résultat est satisfaisant, si l'on considère l'importance du délai entre le début clinique et le début du traitement qui a été de 6 semaines.

:=:=:=:=:=:=:

.../...

TABLEAU HISTOLOGIQUE

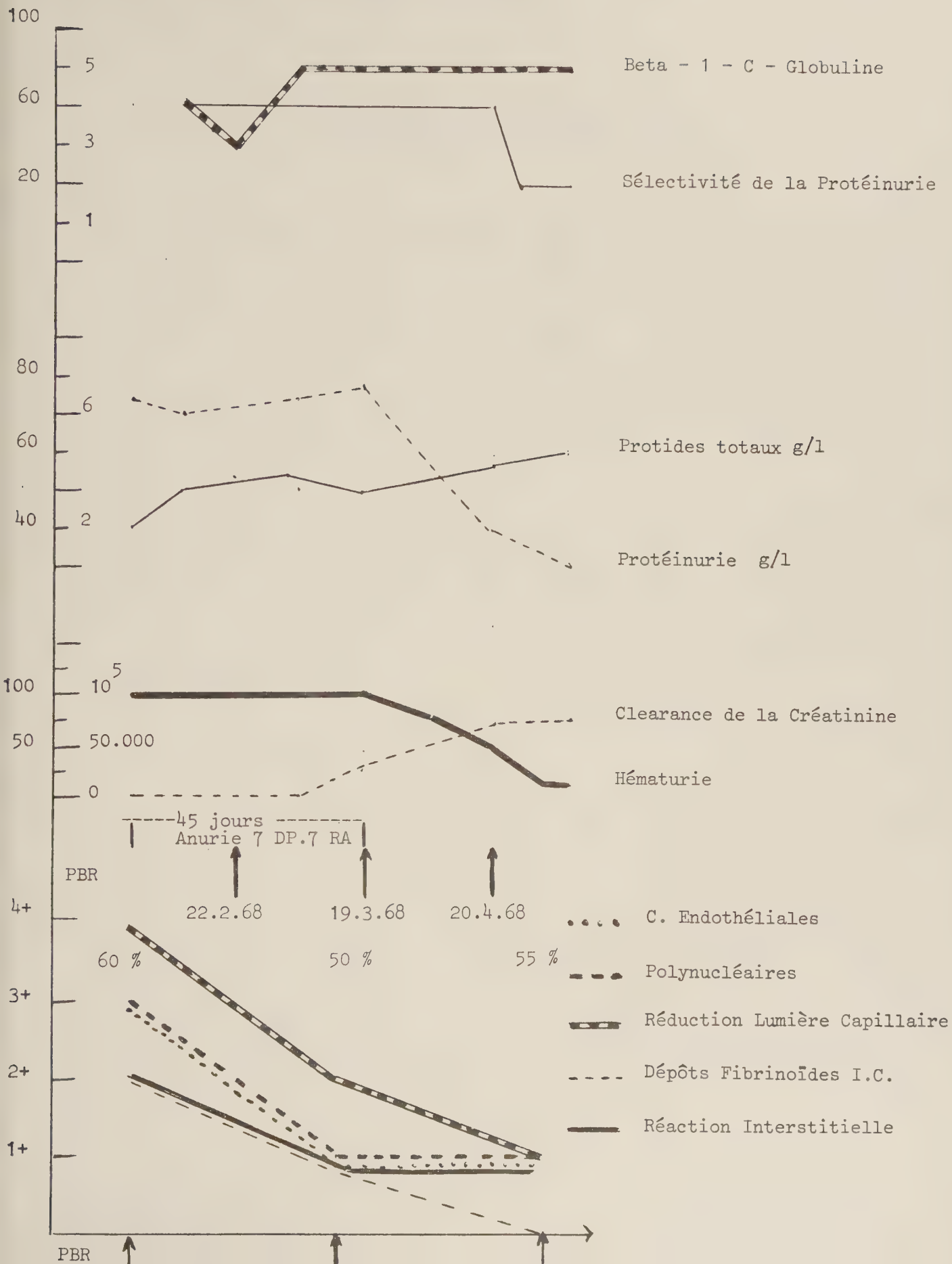
DATES		22.2.68	19.3.68	20.4.68
Glomérules examinés		25	25	32
Lésions Glomérulaires				
Réduction de la lumière capillaire		+++	++	+
Hypercellularité	Endothéliale	+	-	
	Intercapillaire	+	++	+
	Polynucléaire	+	+	+
Dépôts				
Fibrinoïdes	Endomembraneux	-	-	-
	Intercapillaires	++	+	+
Hyalins	Intercapillaires	-	-	-
Nodules	Hyalins			
Croissants		Passage de la Sclérose subtotale à la Sclérose totale		
Pains à cacheter				
Lésions Tubulaires				
Atrophie		-	-	-
Lésions Interstitielles				
Inflammation		++	+	++
Sclérose		-	+	++
Lésions Artériolaires				
Artérioles		+++	Névrose Fibrinoïde	

./.

	Avant HEPARINE	Fin HEPARINE	Après HEPARINE	
AZOTEMIE g/l	2,30	1,20	0,95	0,72
PROTEINURIE g/24 h	7	7	6	1 - 0,40
I M E	3	4	2	3
ASLO	1.280	160	200	60
Albumine	33 %	35 %	45 %	
Alpha 2	18 %	12 %	8 %	
Gamma G	21 %	18 %	13 %	
HEMATURIE h/mm	Nombreux	Nombreux	78.400	4.000
CREATINI-NEMIE g/l	158	28	20	19
F N - G R	3.300.000	3.800.000	4.000.000	3.700.000
C' u 50 %	47,5	46	52	
C'3-C'4	86	100	100	100

BOU... Thérèse

.../...


100
60
20
5
3
1
Beta - 1 - C - Globuline
Sélectivité de la Protéinurie
80
60
40
6
2
Protides totaux g/l
Protéinurie g/l
100
50
10^5
50.000
0
Clearance de la Créatinine
Hématurie
45 jours
Anurie 7 DP.7 RA
PBR
22.2.68
19.3.68
20.4.68
4+
3+
2+
1+
60 %
50 %
55 %
C. Endothéliales
Polynucléaires
Réduction Lumière Capillaire
Dépôts Fibrinoïdes I.C.
Réaction Interstitielle
PBR

Observation ELM... Mohamed 46 ans

Purpura Rhumatoïde caractérisé (douleurs abdomidales, purpura du voile du palais, eosinophilie à 9 %) compliqué à la 3ème semaine d'évolution d'une hématurie macroscopique et d'une insuffisance rénale aigue. Le traitement de cette insuffisance rénale aigue, qui va durer 30 jours, va nécessiter 9 hémodialyses jusqu'à la reprise de la diurèse. Malgré l'existence d'une dissociation anatomo-clinique puisque les lésions glomérulaires sont modérées à la biopsie rénale (Tableau),ce malade est mis sous Calciparine sous-cutané pendant 4 semaines.

L'évolution clinique est particulièrement favorable puisque à la septième semaine, l'hématurie macroscopique a disparu et que le tracé de filtration de la protéinurie est devenu physiologique. Par contre, à la biopsie rénale, en dehors des polinucléaires qui ont disparu et de l'inflammation interstitielle qui est plus modérée, les autres lésions élémentaires sont restées stables.

DISCUSSION

L'existence d'une dissociation anatomoclinique n'est pas exceptionnelle, au cours de l'anurie des glomérulonéphrites aigues. Dans cette observation, l'action retardée de l'Héparine et le caractère mineur des modifications sur les deux biopsies itératives doivent rendre très critique à l'égard de l'action de l'Héparine. Cependant, trois éléments plaident en sa faveur : la disparition rapide de l'hématurie macroscopique et de la protéinurie, le retour à un tracé de filtration physiologique, et la normalisation de la clearance de la créatinine en quelques semaines. Enfin, la reprise de diurèse 30 jours après le début de l'anurie doit être également soulignée.

:=:=:=:=:=:

TABLEAU HISTOLOGIQUE

DATES	1968 22.2	1968 19.3	1968 20.4
Glomérules examinés	25	25	32
Lésions Glomérulaires			
Réduction de la lumière capillaire	+++	++	+
Hypercellularité Endothéliale	+	-	
Intercapillaire	+	++	+
Polynucléaire	+	+	+
Dépôts			
Fibrinoïdes Endomembraneux	-	-	-
Intercapillaires	++	+	+
Hyalins Intercapillaires	-	-	-
Nodules Hyalins			
Croissants	Passage de la	Sclérose sub-	
Pains à cacheter	totale à la sclérose totale		
Lésions Tubulaires			
Atrophie	-	-	-
Lésions Interstitielles			
Inflammation	++	+	++
Sclérose	-	+	++
Lésions Artériolaires			
Artérioles	+++	Nécrose	Fibrinoïde

.../...

	Avant HEPARINE	Fin HEPARINE	Après HEPARINE	
AZOTEMIE g/l	1,20	1,35	0,45	
PROTEINURIE g/24 h	1,50	0,50	Néant	
I E Ph	2	1	Normale	
ASLO	60	N	N	
ALBUMINE Alpha 2 Gamma G	57 % 12 % 13 %	53 % 8,5 % 24 %	57 % 3 % 25 %	
HEMATURIE h/mm	Nombreux	Nombreux	4.800	
CLEARANCE CREATININE	10 ml/mm		93 ml/mm	
F R - G R	3.700.000	2.950.000	4.400.000	
C' u 50%	84,3	51,6	67	
C'3 - C'4	100 %	100 %	100 %	

ELM... Mohamed

.../...

Observation PIA... Brigitte 15 ans

Malade hospitalisé en insuffisance rénale deux mois après le début clinique d'une glomérulonépnrite aigue streptococcique post-angineuse, normocomplémentaire. Le traitement par l'Héparinate de Calcium sous-cutané à dose anticoagulante est entrepris pendant 4 semaines, du 18 juin au 17 juillet 1969.

Les résultats sont très significatifs (Tableau) :

- Disparition du syndrome néphrotique ; protéinurie residuelle dont le tracé de filtration est devenu sélectif.
- Disparition de l'hématurie macroscopique.
- Amélioration très nette de la filtration glomérulaire, dès la fin du traitement.

DISCUSSION

- L'Héparine a été efficace malgré un temps de latence entre le début clinique et le début du traitement de 2 mois.
- L'amélioration clinique, biologique et histologique rapide plaide en faveur de l'action directe de l'Héparine sur l'atteinte glomérulaire malgré un taux de complément sérique normal.
- Le caractère encore exsudatif des lésions glomérulaires (polynucléaire-oedème) rend probablement compte de l'efficacité de l'Héparine.

:=:=:=:=:=:=:

.../...

TABLEAU HISTOLOGIQUE

DATES		2.6.69	27.7.69	18.11.69
Glomérules examinés		23	30	7
Lésions Glomérulaires				
Réduction de la lumière capillaire		+++	++	+
Hypercellularité	Endothéliale	-	-	-
	Intercapillaire	+++	++	++
	Polynucléaire	+	-	-
Dépôts				
Fibrinoïdes	Endomenbraneux	-	-	-
	Intercapillaires	-	-	-
Hyalins	Intercapillaires	++	+++	-
Nodules	Hyalins			
Croissants		5	6	1
Pains à cacheter		0	0	0
Lésions tubulaires				
Atrophie		-	-	-
Lésions Interstitielles				
Inflammation		++	++	++
Sclérose		+	+	++
Lésions Artériolaires				
Artérioles		-	-	-

.../...

	Avant HEPARINE	Fin HEPARINE	Après HEPARINE	
AZOTEMIE g/l	1,52	0,70	0,48	
PROTEINURIE g/24 h	4	0,30	0,15	
I M E	3	Sélectif	Sélectif	
ASLO	400 - 800	320	200	
Albumine	40 %	43 %	52 %	
Alpha 2	12 %	10 %	7 %	
Gamma G.	33 %	26 %	24 %	
HEMATURIE h/mm	910.800	1.760	48.000	
CLEARANCE CREATININE	37 ml / mm	53 ml / mm	91 ml / mm	
F N - G R	2.800.000	3.600.000	3.700.000	
C' u 50 %	57,5	52		
C'3 - C'4	100 %	100 %	100 %	

PIA... Brigitte

.../...

Observation ROD... André 56 ans

Glomérulonéphrite aigue sévère extracapillaire, post angineuse, hospitalisé 1 mois après le début clinique.

La sévérité de l'insuffisance rénale aigue, le caractère encore très exsudatif des lésions et leur évolution d'allure très mutilante, suggèrent la mise sous Héparine intra-veineuse pendant une semaine, relayée par l'Héparinate de Calcium sous-cutané pendant 4 semaines, malgré le caractère normocomplémentaire de la néphropathie.

Les résultats peuvent être considérés comme immédiatement favorables sur la diurèse qui augmente, l'azotémie qui diminue et l'amélioration très significative de la filtration glomérulaire.

La correlation anatomo-clinique est excellente, puisque sur la 2ème Biopsie, la mutilation glomérulaire extracapillaire a été"arretée", que la réaction exsudative a notoirement diminué, ainsi que la prolifération endo-capillaire.

DISCUSSION

La rapidité d'amélioration des signes cliniques, biologiques et histologiques est très en faveur de la seule action de l'Héparine sur l'évolution de cette néphropathie.

Ces résultats sont d'autant plus intéressants que le Complément Sérique était normal au départ.

:=:=:=:

./.

TABLEAU HISTOLOGIQUE

DATES		1.4.70	12.5.70	
Glomérules examinés		9	22	
Lésions glomérulaires				
Réduction de la lumière capillaire		++	+	
Hypercellularité	Endothéliale	-	-	
	Intercapillaire	+	+	
	Polynucléaire	-	-	
Dépôts				
Fibrinoïdes	Endomembraneux	+	-	
	Intercapillaires	+	-	
Hyalins	Intercapillaires	-	-	
Nodules	Hyalins	-	-	
Croissants		9	8	
Pains à cacheter		-	5	
Lésions Tubulaires				
Atrophie		+	+	
Lésions Interstitielles				
Inflammation		++	++	
Sclérose		+	++	
Lésions Artériolaires				
Artérioles		-	-	

	Avant HEPARINE	Fin HEPARINE	Après HEPARINE	
AZOTEMIE g/l	2,10	0,80	1	
PROTEINURIE g/24 h	4	1		
I M E	4	1		
ASLO	?	?	?	
Albumine Alpha 2 Gamma G	60 % 9.5 % 12 %	57 % 8 % 14,5 %	34 %	
HEMATURIE	1.660.000	220.000	35.000	
CLEARANCE CREATININE	6 ml/mm	18 ml/mm	7 ml/mm	
F N-G R	3.600.000	3.400.000	3.300.000	
C' u 50 %	44	52		
C'3-C'4	100	100		

ROD... André

.../...

Observation ESQ... Véronique 15 ans

Glomérulonéphrite parieto-proliférative mise en évidence 9 mois après une rhinopharyngite streptococcique associée à une hématurie microscopique et à une protéinurie. Il s'agit d'une glomérulonéphrite hypocomplémentaire sans insuffisance rénale avec syndrome néphrotique (Tableau).

Malgré un traitement d'un mois par l'Héparine intra-veineuse, il n'y a aucune amélioration biologique et histologique, mis à part l'augmentation significative de la Beta - 1 - C - Globuline.

DISCUSSION

L'effet partiel de l'Héparine sur le Complément Sérique, au cours de cette glomérulonéphrite parieto-proliférative, traitée après un temps de latence relativement long, pose le problème de la précocité du traitement et de sa validité sur des lésions déjà organisées.

:=:=:=:=:

./.

TABLEAU HISTOLOGIQUE

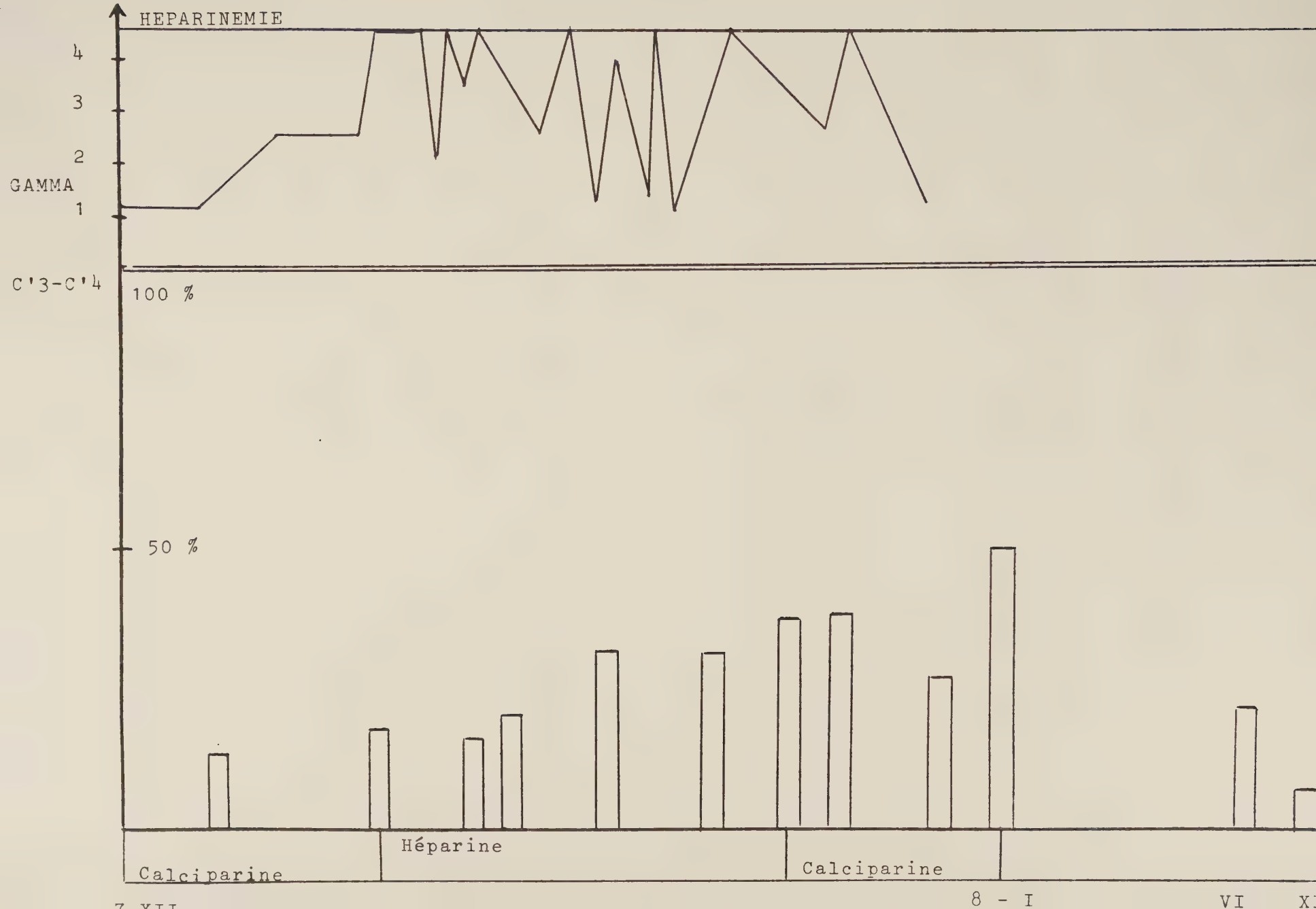
DATES		1968 31.11	1969 13.11	
Glomérules examinés		18	11	
Lésions Glomérulaires				
Réduction de la lumière capillaire		+++	+++	
Hypercellularité	Endothéliale	-	-	
	Intercapillaire	+++	+++	
	Polynucléaire	+	-	
Dépôts				
Fibrinoïdes	Endomembraneux	-	++	
	Intercapillaires	++	++	
Hyalins	Intercapillaires	-	-	
Nodules	Hyalins			
Croissants		1	1	
Pains à cacheter		0	0	
Lésions Tubulaires				
Atrophie		-	-	
Lésions Interstitielles				
Inflammation		+	-	
Sclérose		-	-	
Lésions Artériolaires				
Artérioles		-	-	

ESQ... Véronique

	Avant HEPARINE	Fin HEPARINE	Après HEPARINE	
AZOTEMIE g/l	0,50	0,80		
PROTEINURIE g/24 h	7	3,15	1	
I M E	2	1	Normal	
ASLO	1.280	240-400		
Albumine Alpha 2 Gamma G	36 % 20 % 16 %	46 % 16 % 14 %		
HEMATURIE h/mm	56.000	38.400		
CLEARANCE CREATININE	10 ml/mm	11 ml/mm		
FN - GR	3.300.000	2.900.000		
C' u 50 %	13,4	9,2	14,7	
C'3-C'4	13	58	23,5	

ESQ...Véronique

.../...


HEPARINEMIE
4
3
2
GAMMA
1
C'3-C'4
100 %
50 %
Calciparine
Héparine
Calciparine
8 - I
VI

Observation PES...Martine 6 ans 1/2

Glomérulonéphrite parieto-proliférative, avec syndrome néphrotique, découverte à l'occasion d'une hématurie macroscopique post-vaccinale. Jeune malade ayant subi 3 semaines avant l'hospitalisation, une vaccination anti-variolique, malgré l'existence d'une protéinurie.

Après l'échec d'une tentative thérapeutique par l'INDOMETHACINE et à cause du caractère hypocomplémentaire de cette néphropathie, cette malade est mise en traitement par l'Héparine intra-veineuse pendant 3 semaines, 2 ans après le début clinique de la maladie.

DISCUSSION

Le résultat est négatif, à part l'augmentation transitoire du taux de la Beta 1 - C - Globuline.

:=:=:=:=:=:

./.

TABLEAU HISTOLOGIQUE

DATES		8.66	17.4.68
Glomérules examinés		20	30
Lésions Glomérulaires			
Réduction de la lumière capillaire		++	+++
Hypercellularité	Endothéliale	-	-
	Intercapillaire	++	++
	Polynucléaire	-	+
Dépôts			
Fibrinoïdes	Endomembraneux	-	++
	Intercapillaires	-	++
Hyalins	Intercapillaires	+	-
Nodules	Hyalins		
Croissants		-	2
Pains à cacheter		0	5
Lésions tubulaires			
Atrophie		-	-
Lésions Interstitielles			
Inflammation		-	-
Sclérose		-	-
Lésions Artériolaires			
Artérioles		-	-

	Avant HEPARINE	Fin HEPARINE	Après HEPARINE	
AZOTEMIE g/l	0,40	0,90	0,36	
PROTEINURIE g/24 h	3	3,50	0,80	
I M E	?	2	?	
ASLO	80	Normal	Normal	
Albumine Alpha 2 Gamma G	43 % 19 % 12 %	50 % 11 % 20 %	53 % 12 % 16 %	
HEMATURIE h/mm	60.000 mL/mm	86.000 ml/mm	7.200 ml/mm	
CLEARANCE CREATININE	37,5 ml/mm	35,8 ml/mm		
F N-G R	3.800.000	2.800.000		
C' u 50%	32	46	32	
C'3-C'4	30	60	29	

PES... Martine

.../...

Observation RAM... Michel 16 ans et demi

Découverte d'une protéinurie en mai 1968 à l'occasion d'un examen systématique (vaccination). L'hospitalisation en Juillet 1968 permet de mettre en évidence une glomérulonéphrite lobulaire avec syndrome néphrotique et insuffisance rénale débutante. (Tableau). L'échec du traitement par l'Indométhacine (4 mois à 100 puis 150 mg par jour), le caractère très hypocomplémentaire de cette glomérulopathie, et les données de la biopsie rénale (dépôt fibrinoïde abondant - persistance d'un état inflammatoire) semblent justifier une tentative thérapeutique par l'Héparine. Ce traitement de 7 semaines comporte 3 phases pour comparer l'action de l'Héparinate de Calcium sous-cutané et de l'Héparinate de Sodium intra-veineux. (2 semaines de Calciparine - 15 jours d'Héparine - 1 semaine de Calciparine).

Le résultat est peu significatif : le syndrome néphrotique persiste et la filtration glomérulaire reste stable ; il n'y a aucune modification du tracé de filtration de la protéinurie ; l'hématurie microscopique augmente de manière modérée (Tableau). Par contre, l'effet de l'Héparine est particulièrement net sur la fraction C'3 - C'4 du Complément sérique, qui redevient normale. Cet effet est transitoire, puisque 15 jours après, le taux du complément sérique s'effondre. Il est noté un échec du traitement sur le syndrome néphrotique, la filtration glomérulaire, l'hématurie.

DISCUSSION

Trois remarques sont à souligner :

- L'Héparine a été prescrite à des doses anticoagulantes efficaces, avec un effet "starter" sur la remontée du complément de la part de l'Héparinate de Sodium, dès que l'effet anticoagulant était obtenu.
- Le temps de latence entre la découverte de la néphropathie et le début du traitement a été supérieur à 6 mois.
- Il n'y a pas eu de parallélisme entre la remontée du complément sérique et les résultats de l'exploration fonctionnelle rénale.

:=:=:=:=:=:

TABLEAU HISTOLOGIQUE

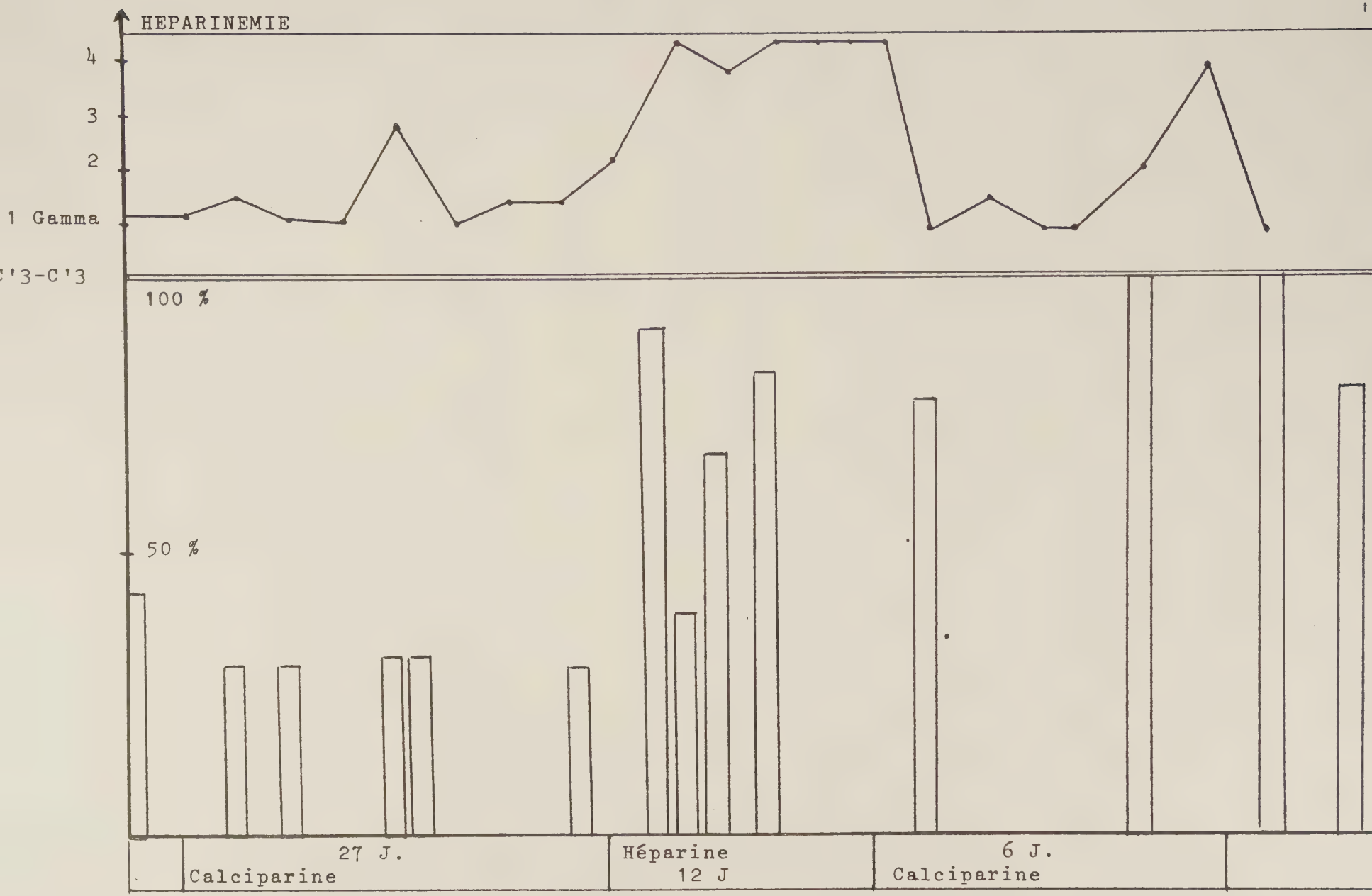
DATES		6.8.68		
Glomérules examinés		10		
Lésions Glomérulaires				
Réduction de la lumière capillaire		+++		
Hypercellularité	Endothéliale	-		
	Intercapillaire	+++		
	Polynucléaire	+		
Dépôts				
Fibrinoïdes	Endomenbraneux	++		
	Intercapillaires	+		
Hyalins	Intercapillaires	-		
Nodules	Hyalins			
Croissants		-		
Pains à cacheter		-		
Lésions Tubulaires				
Atrophie		-		
Lésions Interstitielles				
Inflammation		-		
Sclérose		-		
Lésions Artériolaires				
Artérioles		-		

./.

	Avant HEPARINE	Fin HEPARINE	Après HEPARINE	
AZOTEMIE G/L	1,15	1,30	0,92	
PROTEINURIE g/24 h	5	7,5	10	
I M E	Non Sélectif	Non Sélectif	Non Sélectif	
ASLO	640	240	240	
Albumine	42 %	56 %	58 %	
Alpha 2	20 %	17 %	17 %	
Gamma G	15 %	9 %	7 %	
HEMATURIE h/mm	80.000	302.000	115.000	
CLEARANCE CREATININE	53 ml/mm	57 ml/mm	34 ml/mm	
F N - G R	2.900.000	2.900.000	4.400.000	
C' u 50%	32	25	41	
C'3 - C'4	31	100	60	

RAM... Michel

.../...


HEPARINEMIE
4
3
2
1 Gamma
C'3-C'3
100 %
50 %
27 J.
Calciparine
Héparine
12 J
6 J.
Calciparine
2-X
20-XI
&1-I
9-I

Observation ROU... Béatrice 18 ans

Il s'agit d'une malade de 18 ans atteinte d'une glomérulo-néphrite parieto-proliférative sans insuffisance rénale, dont le début clinique date d'il y a 5 ans.

L'intensité des dépôts fibrinoïdes et l'existence de poly-nucléaires, le caractère très hypocomplémentaire de cette néphropathie (Tableau) et l'échec des traitements anti-inflammatoires (Indométhacine) justifient une tentative thérapeutique par l'Héparine. Malheureusement, cette tentative, en raison des conditions sociales de la malade, ne peut être réalisée que pendant 15 jours, sous forme d'Héparine intra-veineuse.

La seule modification notée en fin de traitement, à défaut de contrôle histologique, est l'augmentation modérée de la fraction C' 3 - C' 4 du Complément Sérique.

DISCUSSION

La durée trop limitée de cette tentative rend en partie compte de l'échec de l'Héparine. A son actif, il faut cependant soulogner l'augmentation de Beta 1 - C - Globuline, dont depuis 2 ans le taux restait inférieur à 20 %.

:=:=:=:=:=:=:

TABLEAU HISTOLOGIQUE

DATES		10.6.69	27.7.69	
Glomérules examinés		15	20	
Lésions Glomérulaires				
Réduction de la lumière capillaire		+	+	
Hypercellularité	Endothéliale	-	-	
	Intercapillaire	+	+	
	Polynucléaire	+	-	
Dépôts				
Fibrinoïdes	Endomenbraneux	-	-	
	Intercapillaires	-	-	
Hyalins	Intercapillaires	-	-	
Nodules	Hyalins			
Croissants		1	1	
Pains à cacheter		0	0	
Lésions tubulaires				
Atrophie		-	-	
Lésions Interstitielles				
Inflammation		++	+	
Sclérose		-	-	
Lésions Artériolaires				
Artérioles		+	-	

.../...

	Avant HEPARINE	Fin HEPARINE	Après HEPARINE	
AZOTEMIE g/l	0,35	0,30		
PROTEINURIE g/24 h	1,30	3,6		
I M E	1	1		
ASLO	200			
Albumine Alpha 2 Gamma G	56 % 13 % 12 %	52 % 14 % 12 %		
HEMATURIE h/mm	3.200	84.000		
CLEARANCE CREATININE	127 ml/mm			
F N-G R	4.700.000	4.300.000		
C' u 50 %	15	24,6		
C'3 - C'4	15	46		

ROU...Béatrice

./.

Observation THE...Gérard 10 ans

Glomérulonéphrite parieto-proliférative, mise en évidence 6mois après la découverte d'une protéinurie. L'échec des anti-inflammatoires (Indométhacine) et du Chloraminophène, l'évolution de cette néphropathie vers la mutilation glomérulaire, la présence d'une infiltration encore notable du floculus par les polynucléaires et l'existence de dépôts fibrinoïdes, le caractère très nettement hypocomplémentaire de cette néphropathie, motivent un essai thérapeutique par l'Héparine (Héparinate de Calcium sous-cutanée) de 3 semaines.

L'échec est total, tant du point de vue biologique, que du point de vue histologique. En particulier, le taux du Complément Sérique, notamment la fraction C'3 - C'4, reste encore fortement abaissée. Toutes les l lésions histologiques demeurent sur les différentes biopsies itératives.

DISCUSSION

Plusieurs remarques sont à faire :

- Le temps de latence entre le début clinique et le début du traitement dépasse 2 ans.
- A l'Histologie, la présence des polynucléaires demeure toujours très abondante.
- Le traitement par l'Héparine n'est pratiqué qu'à des doses anti-coagulantes inefficaces et pour une durée de 15 jours seulement. Ce qui pose la validité du traitement héparinique dans cette observation.

:=:=:=:

./.

TABLEAU HISTOLOGIQUE

DATES		1966 5.9.	1968 4.7.	1969 9.7.
Glomérules examinés		12	26	24
Lésions Glomérulaires				
Réduction de la lumière capillaire		++	+++	+++
Hypercellularité	Endothéliale	+	+	
	Intercapillaire	++	+++	+++
	Polynucléaire	+	++	+
Dépôts				
Fibrinoïdes	Endomembraneux	++	++	++
	Intercapillaires	-	++	+++
Hyalins	Intercapillaires	+	-	-
Nodules	Hyalins			
Croissants		2	4	4
Pains à cacheter		0	2	8
Lésions Tubulaires				
Atrophie		-	-	-
Lésions Interstitielles				
Inflammation		-	+	++
Sclérose		-	+	+
Lésions Artériolaires				
Artérioles		-	-	-

./.

	Avant HEPARINE	Fin HEPARINE	Après HEPARINE	
AZOTEMIE g/l	0,20	0,50	0,70	
PROTEINURIE g/24 H	4	4	4-8	
I M E	2	2	1	
ASLO	Normal	Normal	Normal	
Albumine Alpha 2 Gamma G	47 % 21 % 5 %	50 % 21 % 9 %	53 % 18 % 14 %	
HEMATURIE h/mm	17.600	44.800	42.000	
CLEARANCE CREATININE	107		71	
FN - GR	2.900.000	3.550.000	3.000.000	
C' u 50 %	60 %	25	22	
C'3 - C'4	12	5	3	

THE... Gérard

C. ETUDE SYNTHETIQUE

Tout au long de cette étude, nous séparerons nos malades en deux groupes, qui se différencient en ce qui concerne : la sévérité clinique, les antécédents cliniques, le diagnostic histologique, la rapidité avec laquelle ils ont été traités, le degré de réduction de la filtration glomérulaire, et l'évolution des lésions glomérulaires.

Au premier groupe, correspondent les 6 premières observations, au deuxième groupe, les 5 dernières.

1°) Enquête Clinique

1er GROUPE

Les sujets jeunes ont de 15 à 17 ans (3 cas) et les sujets adultes de 46 à 63 ans (3 cas).

Il s'agit de 2 femmes et de 4 hommes.

Pour tous, le point de départ de la glomérulopathie est une rhinopharyngite dont 4 streptococciques ; dans les 2 autres observations (ATT...Alain et ELM...Mohamed), il s'agit d'un Purpura Rhumatoïde.

Le temps de latence entre le début clinique de la maladie et le début du traitement héparinique est inférieur à 1 mois dans 2 cas (ATT... Alain et BAR...Nello), de 1 mois dans deux autres cas (ELM...Mohamed et ROD...André) et de 2 et 3 mois pour respectivement BOU...Thérèse et PIA... Brigitte.

La sévérité de l'état clinique de ces malades est caractéristique :

- 2 cas d'insuffisance rénale aigue anurique :

Pour BOU...Thérèse, l'anurie a duré 42 jours nécessitant 7 jours de dialyse péritonéale et 7 séances d'Hémodialyse. Pour ELM...Mohamed, l'anurie s'est prolongée 30 jours et a nécessité 9 séances d'hémodialyse.

./.

- 2 cas d'oligo-anurie transitoire :

ATT...Alain, dont l'état nécessite 2 séances d'Hémodialyse et BAR...Nello, pour lequel il existait, en outre, une insuffisance ventriculaire gauche décompensée.

- 2 cas d'insuffisance rénale aigue, avec diurèse conservée (PIA...Brigitte et ROD...André).

2ème GROUPE

L'âge : il s'agit de sujets jeunes, de 6 ans et demi à 18 ans.

Il est composé de 3 femmes et de 2 hommes.

Dans un cas, il s'agit d'une glomérulonéphrite lobulaire (RAM...Michel) et dans les autres cas, d'une glomérulonéphrite parieto-proliférative.

L'examen clinique est strictement normal.

2°) Enquête Biologique

1er GROUPE

Tous les malades ont un syndrome néphrotique.

La filtration glomérulaire est, dans tous les cas, fortement abaissée ; puisque la clearance à la créatinine varie de 10 ml/mn à 43 ml/mn dans le meilleur cas (BAR...Nello).

L'azotémie est en concordance avec l'altération de la filtration glomérulaire. Dans 5 cas sur 6, elle dépasse 1,20 g/l. Pour BAR...Nello, l'élévation est limite : 0,66 g/l.

Une anémie relative de 2.500.000 globules rouges à 3.700.000 globules rouges est notée dans 5 observations et correspond au degré d'insuffisance rénale aigue.

Dans les 2 cas d'anurie prolongée, il existe également une leucopénie.

2ème GROUPE

Il existe un syndrome néphrotique caractéristique.

La filtration glomérulaire est presque toujours normale : avec une clearance de la créatinine sensiblement normale (107 à 127 ml/mn).

./.

L'azotémie et la créatininémie ne sont élevées que dans le cas de la glomérulonéphrite lobulaire.

La formule numération est modifiée dans le sens d'une anémie dans 4 cas, sauf pour ROU...Béatrice. Il n'y a pas de leucopénie associée.

3°) Enquête Immunologique

1) Le Complément Sérique

Dans les 2 observations, ATT...Alain et BAR...Nello, les plus précocément traitées (inférieur à un mois), le taux du Complément Sérique et la fraction C'3 - C'4 sont fortement abaissés.

Dans le cas de BOU...Thérèse, nous avons des taux limites non significatifs.

Pour les 3 autres observations, le taux du Complément Sérique est normal.

Il n'y a aucune corrélation entre le taux des Aslo et le taux du Complément Sérique. Celui-ci peut être abaissé avec un taux des Aslo normal (ATT...Alain). Il peut être normal avec des Aslo fortement augmentées (BOU...Thérèse).

2) L'Immuno-électrophorèse

1er GROUPE

Dans 2 cas, la protéinurie est non sélective (4) (ATT...Alain et ROD...André).

Pour BOU...Thérèse et PIA...Brigitte, elle est peu sélective (3).

Pour les deux autres cas, l'I M E décèle une protéinurie moyennement sélective (2).

Il n'y a pas de concordance apparente, d'une part entre le taux du Complément Sérique et la sélectivité de la protéinurie (ATT... Alain et ROD... André), d'autre part entre le temps de latence, lorsqu'il est inférieur à 3 mois, et la sélectivité de la protéinurie.

2ème GROUPE

L'I M E décèle de façon générale, une protéinurie assez sélective ou moyennement sélective, sauf dans le cas de la glomérulonéphrite lobulaire, où elle est non sélective.

./.

R e m a r q u e : Alors que dans ce groupe, le temps de latence est supérieur à 6 mois, la protéinurie n'est jamais modifiée dans sa sélectivité.

4°) Enquête Histologique

1er GROUPE

Dans tous les cas, il s'agit de glomérulonéphrites aigues très exsudatives avec une présence de polynucléaires, d'autant plus importante que l'atteinte glomérulaire est plus récente (ATT...Alain, BAR...Nello).

Les dépôts de fibrine ne sont retrouvés que dans l'observation BAR...Nello et BOU...Thérèse, et qu'en faible quantité.

Dans 4 observations, il existe une Exsudation fibrineuse intense dans la chambre capsulaire, un syndrome capsulo-glomérulaire et une prolifération épithéliale segmentaire variable (25 à 75 %).

2ème GROUPE

Dans un cas, RAM... Michel, il s'agit d'une glomérulonéphrite lobulaire.

Dans les autres cas, il s'agit de glomérulonéphrites parieto-prolifératives.

Dans tous les cas, la présence de polynucléaires est signalée, ainsi que des dépôts de fibrine en moyenne abondance.

De cette étude, doit être retenue la notion de gravité de toutes les glomérulopathies choisies, malgré les différences nosologiques existantes entre les deux groupes déterminés.

§-§-§

./.

TABLEAU COMPARATIF DES 2 GROUPES

ENQUETE	1er GROUPE	2ème GROUPE
CLINIQUE	Adultes 3/6	Sujets de moins de 18 ans 5/5
Temps de Latence	2 Inférieur à 1 mois 4 " à 3 Mois	Supérieur à 6 mois
Evolution	Etat aigu	Etat chronique
Gravité	2 anuries 2 oliguries 2 I R A	
BIOLOGIQUE	Syndrome néphrotique	Syndrome néphrotique franc
	Filtration Glomérulaire très altérée	Filtration Glomérulaire sensiblement normale
IMMUNOLOGIQUE	Inconstance de la chute de C' & C'3-C'4	Glomérulonéphrite hypocomplémentaire Forte chute de C'.
	Protéinurie N S	Protéinurie M S
HISTOLOGIQUE	Glomérulonéphrite aigue exsudative	Glomérulonéphrite parieto-proliférative & 1 Lobulaire
Polynucléaires	++	+
Fibrine	+ ou -	++

./.

D. RESULTATS THERAPEUTIQUES

1°) Efficacité du Traitement

1) Effets de l'Héparine sur la Diurèse

La Diurèse de vait se normaliser dès le 2ème jour pour BAR... Nello et dès le 3ème jour pour ATT... Alain, qui se trouvaient en état d'oligo-anurie.

Dans les 2 observations où l'anurie nécessite, soit des dialyses péritonéales, soit des hémodialyses, la Diurèse réapparait au 42ème jour d'évolution pour BOU...Thérèse et au 30ème jour pour ELM...Mohamed.

2) Effets de l'Héparine sur les signes biologiques

a) La Protéinurie

1er GROUPE

La protéinurie des 24 heures est normale, dès la fin du traitement pour BAR...Nello. En cours du traitement, elle était déjà réduite à l'état de traces.

Pour ELM...Mohammed et PIA... Brigitte, seules des traces à la protéinurie sont retrouvées à la fin du traitement ; elles disparaissent au bout d'un mois.

Pour ROD... André, la protéinurie est encore élevée au 3ème mois.

Ainsi, dans 4 cas sur 6, la protéinurie disparait rapidement dans un délai de temps inférieur à un mois.

La sélectivité de la protéinurie qui, dans ce groupe, est de type 3 à 4, devait s'améliorer parallèlement pour devenir sélective (ATT... Alain) ou physiologique (ELM... Mohammed), PIA... Brigitte, BAR... Nello) dans les délais équivalents à la disparition de la protéinurie.

2ème GROUPE

Sur la protéinurie des 24 heures, aucune modification valable n'est à signaler, que ce soit sur le plan quantitatif ou qualitatif à l'Immuno-Electrophorèse.

./.

b) L'Hématurie

Son évolution paraît liée à celle de la protéinurie comme le prouvent 2 faits :

- Concordance de sa disparition avec celle de la protéinurie ;
- Persistance dans le 2ème Groupe, pour lequel la protéinurie n'avait pas subi de modification, mais sans aggravation.

c) La Clearance à la Créatinine

1er GROUPE

La filtration glomérulaire redevient normale dans 4 cas sur 6 : elle est acceptable pour BOU...Thérèse, compte-tenu de la durée de l'anurie et de l'intensité des lésions histologiques.

L'amélioration concorde dans le temps avec celle de la protéinurie. Dans les 4 cas, les plus significatifs, la protéinurie s 'est normalisée rapidement dans sa quantité et sa qualité.

2ème GROUPE

La filtration glomérulaire est restée stationnaire.

d) Le Syndrome Néphrotique

1er GROUPE

Nous n'avons constaté aucune modification du syndrome néphrotique. Il existe, donc, une concordance satisfaisante entre l'évolution de la protéinurie et de sa sélectivité, de l'hématurie, de la filtration glomérulaire et de l'électrophorèse sous Héparine :

- lorsque l'Héparine est efficace sur l'une des constantes, les autres sont modifiées parallèlement dans la quantité et le temps (1er Groupe) ;
- par contre, l'Héparine est inefficace, dans le 2ème groupe, sur tous les paramètres ci-dessus.

3) Effets de l'Héparine sur le Complément Sérique

1er GROUPE

Dans les 6 observations correspondantes, le taux du Complément ainsi que la fraction C'3 - C'4 est normal à la fin du traitement héparinique.

./.

Lorsque le taux est abaissé, il remonte entre le 6ème et le 8ème jour. Par lasuite, il reste normal.

2ème GROUPE

Dans le cas de RAM... Michel, le taux du Complément devient normal 4 jours après que le taux d'Héparinémie soit suffisant pour obtenir une hypocoagulabilité. Il devait en partie rechuter, mais sans atteindre le taux du début, 1 mois après l'arrêt du traitement.

Pour THE... Gérard, aucune modification n'est notée. Le taux d'Héparinémie est insuffisant.

Pour les deux autres observations, une remontée partielle au 4ème et au 6ème jour, pour rechuter un mois après le traitement.

Pour PES... Martine, on ne constate pas de modification au cours du traitement héparinique.

4) Effets de l'Héparine sur les signes histologiques

1er GROUPE

Dans tous les cas, il existe une amélioration "spectaculaire" de tous les signes glomérulaires.

Les polynucléaires disparaissent après le traitement héparinique, sauf pour BOU... Thérèse, où ils demeurent comme au départ.

Les dépôts de fibrine restent inchangés dans l'observation BOU... Thérèse. Ils régressent et disparaissent pour BAR... Nello.

Tous les signes inflammatoires et prolifératifs sont stabilisés, régressent ou disparaissent, en particulier en ce qui concerne la prolifération épithéliale.

Dans le cas de BOU...Thérèse, il faut noter la réaction favorable des signes d'angéite d'hypersensibilité streptococcique au traitement héparinique, puisqu'ils ne sont pas retrouvés sur la 2ème biopsie rénale.

2ème GROUPE

Nous n'avons pu effectuer pour des raisons diverses, sociales, familiales, ou techniques, les biopsies de contrôle après traitement héparinique.

./.

THE... Gérard et ESQ... Véronique ont été contrôlés 1 an après : un statu quo total est noté, sans amélioration et sans aggravation.

§-§-§

2°) Corrélation Clinique, Biologique, Immunologique et Histologique

1er GROUPE

Les résultats sont très démonstratifs sur ces 4 points, pour ATT... Alain, BAR... Nello, ELM... Mohammed, PIA... Brigitte.

La corrélation existe :

- sur le plan quantitatif : reprise de la diurése, disparition de la protéinurie de l'Hématurie et des troubles de l'électrophorèse ; amélioration de la filtration glomérulaire, remontée ou fixation à un taux normal du Complément et efficacité maximum sur l'ensemble des signes histologiques ; un retour de C'3 - C'4 à la normale ;
- sur le plan qualitatif : avec une diurèse devenue physiologique, une disparition des polynucléaires, de la fibrine et des croissants ;
- dans le temps, puisque toutes ces données évoluent parallèlement.

Pour BOU...Thérèse, cette corrélation existe, mais sur un temps d'évolution beaucoup plus long ; au lieu de 1 à 3 mois, il s'agit de 6 à 9 mois. Les lignes parallèles d'évolution sont ainsi translatées.

Pour ROD... André, il existe encore une dissociation entre l'amélioration histologique, immunologique, et biologique.

2ème GROUPE

Si une corrélation existait, elle le serait dans le "statu quo" complet : elle est d'inefficacité.

Seule la remontée du Complément -et encore partielle- peut les unir.

Il n'y a pas eu de parallélisme entre la remontée du Complément et la filtration glomérulaire.

§-§-§

./.

3°) Rapidité d'Evolution

Plusieurs faits sont à retenir :

- Reprise et normalisation de la diurèse, quand elle doit exister, dans des délais excessivement brefs (2 et 3 jours dans 2 observations) ;
- Remontée du taux du Complément Sérique aux 5ème et 6ème jours, lorsque le taux d'héparinémie est suffisant, pour entraîner une hypocoagulation efficace ;
- Efficacité immédiate, parfois avant la fin du traitement sur la protéinurie (BAR... Nello), l'Hématurie et la filtration glomérulaire (ELM... Mohamed) ;
- Les signes exsudatifs, inflammatoire, à la P B R ainsi que les dépôts de fibrine ne sont pas retrouvés sur la 2ème P B R, pratiquée juste avant la fin du traitement et pour BAR... Nello, la P B R est pratiquement normale.

§-§-§

4°) Temps de Latence

Le fait le plus caractéristique de cette étude est la corrélation existant entre le temps de latence et la positivité du traitement.

- Inférieur à 1 mois : Nous avons 2 observations dans ce cas : ATT... Alain (Purpura Rhumatoïde) et BAR... Nello (Glomérulonéphrite aigue streptococcique post angineuse). L'efficacité est rapide : reprise de la diurèse au 2ème et au 3ème jour ; elle est remarquable ; toutes les constantes sont normalisées (++++).
- Egal à 1 mois : Pour ELM... Mohamed, le résultat est aussi positif que pour les deux précédents cas (++++). Pour ROD... André, l'efficacité est remarquable, mais la filtration glomérulaire reste encore insuffisante (++).
- Egal à 2 mois : Pour BOU... Thérèse, le résultat obtenu est très bon (+++), mais la durée d'évolution est le double par rapport aux 2 observations étudiées dans le temps inférieur à un mois.
- Egal à 3 mois : Pour PIA... Brigitte, très bon résultat (+++), obtenu rapidement ; cependant, il faut noter que le taux du Complément Sérique était normal au départ, et que déjà les lésions en croissants étaient constituées.

- Egal ou supérieur à 6 mois : Le diagnostic histologique est déjà différent, les modifications correspondent à un état chronique. Nous avons été inefficaces dans tous les cas.

Comme nous le voyons, le temps de latence doit être extrêmement court, de préférence inférieur à 1 mois, sinon, ou l'évolution est plus longue, ou certaines lésions sont irréversibles.

Malgré tout, de très bons résultats sont obtenus, lorsque ce temps de latence ne dépasse pas 3 mois.

§-§-§-§

5°) Valeur de l'Hypocoagulabilité

L'amélioration maximum n'est notée que lorsque le traitement permet d'obtenir une anticoagulation efficace.

Plusieurs faits le confirment :

- les 6 résultats positifs obtenus ne l'ont été que sous traitement anticoagulant efficace ;
- dans l'observation THE... Gérard, le taux du Complément Sérique n'est pas modifié, l'Héparinémie est insuffisante. Elle ne dépasse pas 1 à 1,25 Gamma/l.
- pour RAM... Michel, le taux du Complément , notamment la fraction C'3 - C'4, ne se normalise que lorsque l'héparinémie dépasse 2 Gamma/l ;
- l'absence de formation de fibrine et de croissants confirme l'efficacité locale lorsque l'Héparinémie est suffisante.

§-§-§

6°) Tolérance du Traitement

Aucun phénomène général n'est relevé, ni intolérance allergique, ni hémorragies.

On ne constate pas de modification de la natriurie, de la natrémie ou de la Kaliémie. Pas d'ostéoporose.

Les phénomènes locaux possibles : erythème prurigineux, ecchymose, hématome, ne sont pas apparus.

./.

TYPE CLINIQUE - EFFICACITE

Observations	Age	Etiologie	Temps de latence	Gravité	Efficacité
ATT...Alain	17	Purpura-Rhumatoïde Post - angineux	Inférieur à 1 Mois	Oligurie	++++
BAR...Nello	63	Rhino - Pharyngite Streptococcique	Inférieur à 1 Mois	Oligurie I V G	++++
BOU...Thérèse	17	Rhino - Pharyngite Streptococcique	2 Mois	I R A Anurique	+++
ELM...Mohamed	46	Purpura-Rhumatoïde Post - angineux	1 Mois	I R A Anurique	+++
PIA...Brigitte	15	Rhino - Pharyngite Streptococcique	3 Mois	I R A Diurèse N	+++
ROD...André	56	Rhino - Pharyngite Streptococcique	1 Mois	I R A Diurèse N	++
ESQ...Véronique	15		11 Mois		-
PES...Martine	6 1/2		24 Mois		-
RAM...Michel	16		6 Mois		-
ROU...Béatrice	18		5 Ans		-
THE...Gérard	10	Rhino - Pharyngite	24 Mois		-

ENQUETE IMMUNOLOGIQUE & HISTOLOGIQUE

Observations	C'	C'3-C'4	I M E	Diagnostic Histologique	Croissants	P N	Infl	Fibrine
ATT...Alain	25	25		G N A Très exsudative	20 %	+++	+	-
BAR...Nello	18	33	MS 2	G N A Très exsudative	0	+++	++	+
BOU...Thérèse	47	86	PS 3	G N A très exsudative 50% gl.détr.	25 %	+	++	+
ELM...Mohamed	84	100	MS 2	G N A exsudative	10 %	+	++	-
PIA...Brigitte	57	100	PS 3	G N A Très exsudative	25 %	+	++	-
ROD...André	44	100	NS 4	G N A Extra-capillaire				
ESQ...Véronique	13?4	13	MS 2	G N P P		+		
PES...Martine	31	30		G N P P	10 %	+	-	++
RAM...Michel	31	32	NS 4	G N C Lobulaire		+	-	++
ROU...Béatrice	15	15	AS 1	G N P P		+	-	+
THE...Gérard	60	12	MS 2	G P P P		++	++	++

Observations	Temps de latence	Traitement Suivi	Hypocoagulabilité
ATT... Alain	1 mois	Héparine 15 J. 2 semaines	+
BAR... Nello	1 mois	Hep. 7j + Calc.7j + Hep.14j 4 semaines	+
BOU...Thérèse	2 mois	Hep.13j + Calc. 31 j 7 semaines 1/2	+
ELM...Mohamed	1 mois	Calc. 23 j 3 semaines	+
PIA...Brigitte	3 mois	Calc. 30 j 4 semaines 1/2	+
ROD... André	1 mois	Hep. 7 j + Calc. 28 j 7 semaines	+
ESQ...Véronique	11 mois	Calc. 10j + Hep. 16j +Calc.5j 4 semaines 1/2	+
PES... PES... Martine	24 mois	Calc. 24 J 3 semaines 1/2	+
RAM...Michel	6 mois	Calc.27 j + Hép.12 j +Calc.6j 6 semaines 1/2	- puis +
ROU...Béatrice	5 ans	Hep. 12 j 1 semaine 3/4	+
THE... Gérard	24 mois	Calc. 17 j 2 semaines 1/2	+

E F F I C A C I T E DE L' H E P A R I N E

Observations	Reprise Diurèse	Protéinurie	Hématurie	Clearance	C'	I M E	PN	F	C
ATT...Alain	3e jour	Traces au 3ème Mois	+	+	+	+	+	N	N
BAR...Nello	2e jour	Normale fin de traitement	+	+	+	+	+	N	N
BOU...Thérèse	42e jour	Traces au 6ème Mois	+	+	+	+	=	=	=
ELM...Mohamed	30e jour	Traces au 1er Mois	+	+	+	N	+	N	=
PIA...Brigitte		Normale au 1er Mois	+	+	+	N	+	+	=
ROD...André		Persistante	+	-	+	+	Pas de comparaison		
ESQ...Véronique		Persistante	-	-	Partiel	-			
PES...Martine		Persistante	-	-	Partiel	-			
RAM...Michel		Persistante	-	-	Partiel	-			
ROU...Béatrice		Persistante	-	-	Partiel	-			
THE...Gérard		Persistante	-	-	Partiel	-			

II. D I S C U S S I O N

A. MECANISME DES ALTERATIONS GLOMERULAIRES D'ORIGINE IMMUNOLOGIQUE

1°) Classification des néphropathies glomérulaires

L'étude expérimentale du groupe de DIXON (29) sur la physiopathologie des glomérulopathies a permis de distinguer 2 types de glomérulopathies d'origine immunologique :

- Le premier des mécanismes est basé sur le fait qu'un sujet peut élaborer des anticorps capables de réagir contre sa propre membrane basale glomérulaire, lorsqu'elle est devenue antigénique.
- Le deuxième des mécanismes est dû à la possibilité pour un sujet de produire des anticorps capables de réagir, dans la circulation, contre un antigène exogène ou endogène, non glomérulaire.

1) Le premier mécanisme correspond à la néphrite hétéro-immune de MASUGI (85) (86)

Des broyats de reins d'une espèce A sont injectés de façon répétée, à une espèce B. Des naticorps anti-rein de A apparaissent dans le sérum B. L'injection à l'animal A de quelques millilitres de sérum B détermine une glomérulonéphrite aigue endocapillaire, plus ou moins grave, selon les doses injectées ou la richesse en anticorps du sérum. Cette glomérulonéphrite apparait 8 à 10 jours après l'injection. Elle se caractérise par une évolution en deux temps :

- Une phase hétérologue, durant laquelle les anticorps hétérologues néphrotoxiques réagissent avec les antigènes glomérulaires. Sur le versant endothélial de la membrane basale glomérulaire se forme un dépôt régulier, linéaire, associé à une accumulation de polynucléaires.

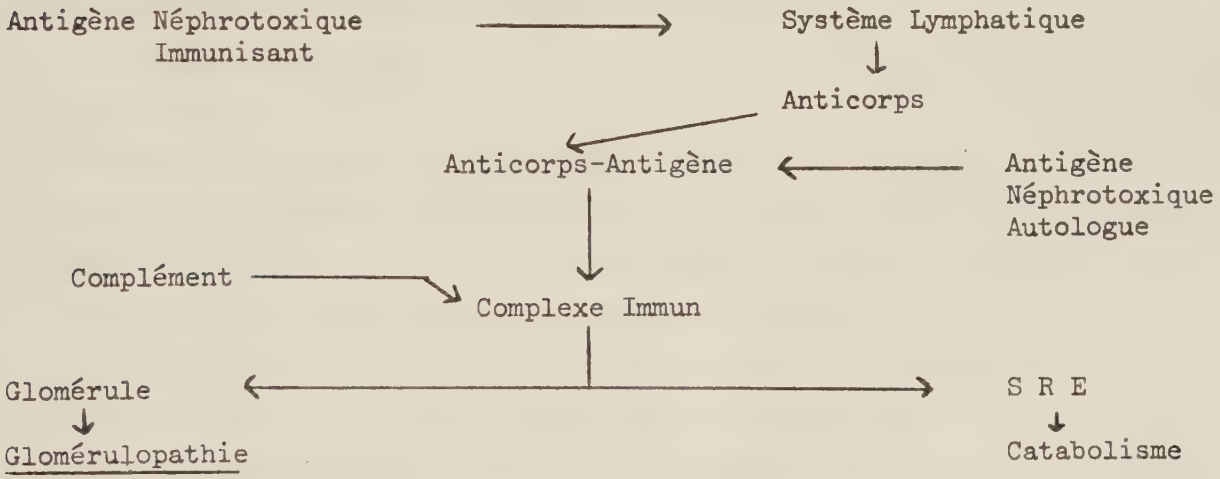
./.

- Une phase autologue, durant laquelle l'hôte produit des anticorps dirigés contre les anticorps néphrotoxiques devenus antigènes, et qui coïncide avec le début clinique de la maladie.

Au cours de chaque phase, le taux du Complément Sérique chute.

Ches l'homme, la correspondance semble exister avec le syndrome de GOODPASTURE, comprenant une atteinte glomérulaire et pulmonaire pouvant s'expliquer par l'existence d'une communauté antigénique, entre la membrane basale glomérulaire et les basales pulmonaires. Les études en immunofluorescence permettent de visualiser les mêmes dépôts réguliers linéaires au niveau de la membrane basale.

Explication : Plusieurs hypothèses sont proposées en ce qui concerne cette immunisation spontanée de l'individu contre ses propres membranes basales : altération de la synthèse des composants de la membrane basale, libération en excès dans la circulation de composants de la membrane basale, provoquant la sitmulation des cellules immunologiquement compétentes, possibilité pour les lymphocytes d'agir à l'encontre de leurs propres produits d'altération.



./.

2) Le deuxième mécanisme est caractérisé du point de vue expérimental, par la possibilité d'introduire dans la circulation des antigènes, soit en une injection unique et massive, soit en injections répétées et minimes; capables de stimuler une réponse en anticorps, de provoquer la formation d'une quantité considérable de complexes circulants, lorsqu'ils sont introduits en quantité suffisante et de persister dans la circulation.

La clearance de l'antigène suit plusieurs phases :

- Une phase d'équilibre, se traduisant par une chute de 1/3 à 1/2 par rapport aux valeurs initiales ;
- Une phase exponentielle correspondant à l'élimination de l'antigène par catabolisme non immunologique.
- Une phase "immune" où le taux d'antigène chute rapidement en raison de son union avec l'anticorps néoformé.

La glomérulonéphrite aigue post-streptococcique et la glomérulopathie du Lupus Erythémateux Disséminé correspondent probablement à cette glomérulopathie par complexe antigène-anticorps circulants.

Plusieurs données tendent à le prouver, en ce qui concerne l'atteinte streptococcique :

- La possibilité, pour un filtrat néphritogène de streptocoque, mis en croissance dans une cavité péritonéale de rat pendant 60 jours, de provoquer chez celui-ci, une glomérulopathie avec présence de gamma-globulines de rat, d'antigènes streptococciques, d'anticorps. (HESS, Al) (56).
- La concordance avec la chute du taux du Complément Sérique durant les premiers stades de la maladie, de signes histologiques, tels que la localisation d'immunoglobulines au niveau des glomérules, de Beta 1 C globulines, de 7 S gamma-globulines et d'antigènes streptococciques, et le dépôt de matériel dense, nodulaire, irrégulièrement disposé le long de la membrane basale glomérulaire.(MICHAEL, DRUMMOND, SEEGAL - FARQUAR, GOOD - HOHM - ISHIZAKA).(90) (108) (32) (53) (58).

Pour la glomérulopathie du Lupus Erythémateux Disséminé, sont en faveur de cette équivalence, la chute du Complément Sérique, la présence du D N A circulant et des anticorps anti D N A circulants, avec, à certains moments,

la prépondérance du taux du D N A (KOFFLER - SHUR - KUNKEL) (68) correspondent à une recrudescence de la maladie, et à une atteinte histologique équivalente.

Quel que soit le mécanisme immunologique, une lésion glomérulaire succède au complexe antigène-anticorps "activé" par le Complément. Cette lésion "ultra-structurale", par l'intermédiaire des polynucléaires, des amines vaso-actives, et des phénomènes de coagulation intra-glomérulaire, est suivie d'une exsudation et d'une prolifération cellulaire entraînant l'obsolescence glomérulaire.

§-§-§

./.

Complexe Antigène-Anticorps
Circulant

↓

Libération d'une anime vaso - active

↓

Augmentation de la perméabilité capillaire

↓

Localisation du complexe le long de la membrane
filtrante du capillaire

↙ ↘

Lésion Vasculaire

Activation du
Complément C'3 active C'5
C'6 et C'7

↓

Libération d'un facteur
chimiotactique

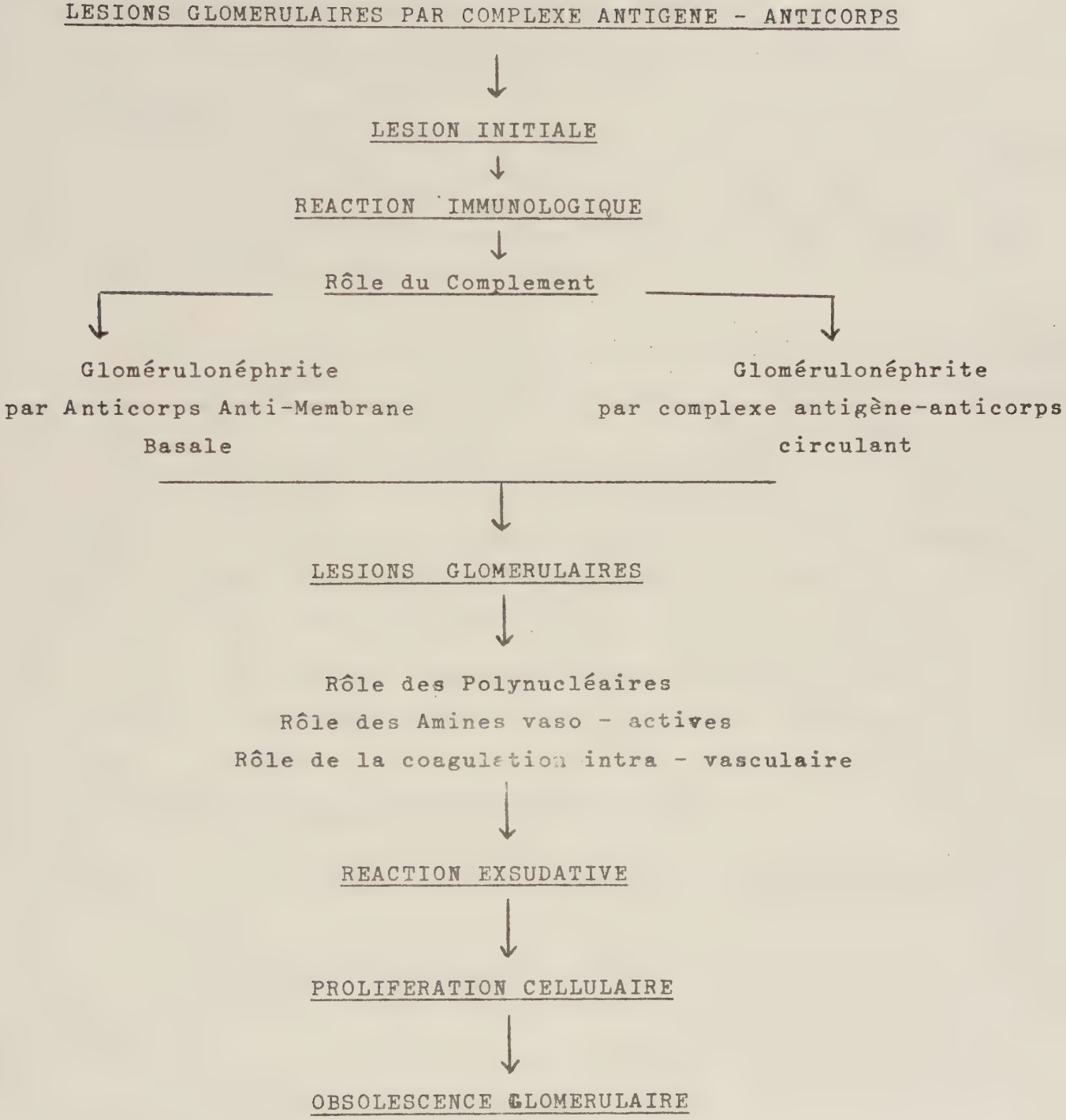
↓

Accumulation de Polynuclaire

↓

Destruction du Capillaire

.../...


LESIONS GLOMERULAIRES PAR COMPLEXE ANTIGENE - ANTICORPS
LESION INITIALE
REACTION IMMUNOLOGIQUE
Rôle du Complement
Glomérulonéphrite par Anticorps Anti-Membrane Basale
Glomérulonéphrite par complexe antigène-anticorps circulant
LESIONS GLOMERULAIRES
Rôle des Polynucléaires
Rôle des Amines vaso - actives
Rôle de la coagulation intra - vasculaire
REACTION EXSUDATIVE
PROLIFERATION CELLULAIRE
OBSOLESCENCE GLOMERULAIRE

2°) Etude Analytique des différents facteurs

1) Le Complexe Antigène-Anticorps

a) Formation - Avenir

Le Complexe doit être formé en présence d'un léger excès d'antigène, -ou en équivalence-, pour devenir cytotoxique et soluble (GERMUTH) (41). Il est capable de persister dans la circulation (DIXON - LANGE - KRAMER) (26) - (78). Il peut être détruit par phagocytose.

Le Complexe, pour se fixer au niveau des tissus, doit d'abord réagir avec le Complément Sérique et, notamment, avec la fraction C'3. Cette fixation peut s'expliquer par une modification de la solubilité du Complexe, un accroissement du pouvoir d'aggrégation, et par des modifications locales réalisée par les enzymes lyzosomiaux au niveau de la membrane basale glomérulaire. La localisation glomérulaire du complexe ne dépend pas de facteurs immunologiques. Le rein pourrait avoir une affinité particulière pour les anticorps, au contraire des autres tissus (DIXON) (27 - 27 bis).

Dans le cas des glomérulopathies hétéro-immunes de MASUGI, le complexe se forme directement au niveau de la membrane basale glomérulaire, seule localisation.

b) Caractéristiques du Complexe Antigène-Anticorps

Il est formé à partir d'anticorps ayant une affinité particulière pour les tissus. Il a la même possibilité de réagir avec le Complément Sérique.

L'activité du complexe dépend des propriétés de l'anticorps et non de l'antigène. Elle est associée à une modification de la rotation optique du complexe.

La possibilité de se fixer sur un tissu et de réagir avec le Complément Sérique dépend de la fraction III de la molécule d'anticorps.

c) Propriétés

De façon directe ou indirecte, le complexe peut :

- Amener la dégranulation des mastocytes avec libération d'amines vaso-actives (MOTA) (94) ;

./.

- Réagir avec et agglutiner les plaquettes et les leucocytes (MIESCHER - STRASSLE) (92) ;
- Libérer l'histamine à partir des plaquettes (BARBARO) (5) (6) ;
- Accroître la coagulation du sang ;
- initier la contraction des muscles lisses ;
- Augmenter la permabilité vasculaire ;
- Provoquer la prolifération endothéliale (DIXON - FELDMAN) (25) et l'attraction des polynucléaires neutrophiles par le Complément (DIXON - COCHRANE - BOYDEN (17) (11) ;
- Susciter la formation de dépôts étrangers dans les tissus avec des lésions dégénératives consécutives.

Certaines substances actives sont produites, lorsque le complexe réagit avec des constituants sériques, tels que la Fibrinolysine, l'Anaphylatoxine, la Bradykinine (LEPOW - UNGAR et MIST - OSLER - BROCKELHURST).

2) Le Complément Sérique

Il est nécessaire au développement des glomérulonéphrites immunologiques (WARD - COCHRANE, COCHRANE, UNANUE - DIXON) (125) (112) (17).

a) Propriétés du Complément

Il est capable de réagir avec le complexe antigène-anticorps, qui devient "activé", cytotoxique et peut se fixer au niveau du glomérule. Cette réaction se traduit par une chute du Complément Sérique notamment de la fraction C'3 - C'4, qui est signalée dans les 2 cas de glomérulopathies. Elle est accompagnée de modifications histologiques, avec des signes inflammatoires et une formation de dépôts granuleux contenant des gamma-globulines et la Beta - 1 - C - Globuline. La présence des polynucléaires à l'origine de ces lésions serait dû au fait que le complexe "activé" par le Complément deviendra un facteur chimiotactique pour ceux-ci. Les lésions histologiques n'apparaisse que lorsqu'il leur est associée une chute du Complement Sérique ; elles expliqueraient la présence de la protéinurie (SCHWAB) (110).

./.

b) Modes d'Action du Complément

Le Complément est nécessaire à l'élaboration du facteur chimiotactique pour les polynucléaires. Les fractions C'5 - C'6, sous forme de complexe réagiraient avec les 4 premières fractions du Complément, qui, formant un complexe "activé", seraient responsables du chimiotactisme des polynucléaires (WARD - COCHRANE) (124 - 125)) Chaque composant, par lui-même, n'est capable que d'un effet limité. En outre, la fraction C'7 interviendrait dans l'élaboration du facteur chimiotactique, associée avec le Complément (WARD) (125). Il se pourrait ainsi que ce facteur soit composé de C'5 - C'6 et C'7 (NILLSON -MULLER - EBERHARD).

Sous l'effet du complexe "activé", les polynucléaires, pour une raison encore indéterminée, se dirigeraient vers le lieu de plus forte concentration de l'agent chimiotactique. L'altération des membranes cellulaires serait concommittente de cette réaction chimiotactique.

Le complexe C'5 - C'6 -et peut-être C'7- est donc le premier stimulus capable d'attirer les polynucléaires au niveau des dépôts de complexe antigène-anticorps ; ces polynucléaires sont responsables de certaines lésions tissulaires. Le Complément peut initier de manière indirecte et en premier temps, les phénomènes réactionnels aboutissant à la lésion tissulaire, en créant un complexe "activé" cytotoxique.

3) Lésions postérieures au Complexe

Dans les première heures de la glomérulonéphrite, les polynucléaires sont attirés par le facteur chimiotactique et par certains produits résultant de la lyse de quelques cellules. Leur apparition coïncide avec une prolifération cellulaire importante, endothéliale, une turgescence cellulaire, et un dépôt de plaquettes, qui occasionnent la fibrino-formation. Le tout est conjugué à une modification locale de la coagulation.

a) Les Polynucléaires

Au cours de la réaction d'Arthus, les polynucléaires passent à travers la membrane basale. Cette lésion membranaire n'est constatée que lorsque les polynucléaires sont présents (COCHRANE) (17). En leur absence, cette disjonction au niveau de la membrane basale n'est pas observée.

Elle serait dûe à un produit équivalent à la Cathepsine D et E, identifiée par LAPRESLE et WERB. Les lyzozomes, qui existent particulièrement dans les polynucléaires, joueraient un rôle important au cours de la réaction inflammatoire. Cependant, la relation entre le contenu de ces lyzozomes et les équivalents de la Cathepsine n'a pu être démontrée (MANALIGOD) (84).

Les polynucléaires détruiraient l'intégrité des parois vasculaires : un oedème et une hémorragie en résulteraient.

La formation de fibrine, la production d'un thrombus, l'action d'autres protéines intervenant sous l'effet de l'Histamine, agiraient comme facteur aggravant.

b) La Coagulation

La fréquence avec laquelle les dépôts de fibrine sont notés au cours des glomérulonéphrites expérimentales et humaines, permet de supposer le rôle important de la coagulation dans l'élaboration des lésions histologiques glomérulaires.

La thrombose locale se formerait en raison de plusieurs facteurs ; les lésions de l'endothélium vasculaire, l'aggrégation des leucocytes (STETSON) (103), le dépôt de plaquettes, la métamorphose visqueuse des plaquettes, initiée par le complexe antigène-anticorps (BETEX - GALLAND - VASSALI) (9) et l'accélération de la coagulation sous l'effet de ce même complexe (ROBBIN et STETSON) (103).

La coagulation intervient, il est sûr, au cours des glomérulonéphrites, comme le suggère VASSALI, après un traitement anticoagulant réalisé au décours d'une néphrite de MASUGI (123) : sous traitement, il existe un dépôt de protéines dans les espaces de Bowman, mais sans apparition de croissants.

c) La Fibrine

Le dépôt de fibrine constitué, est envahi par les cellules de la capsule de Bowman. Le développement des croissants, ainsi que l'oblitération progressive du glomérule par sclérose, en sont l'aboutissement.

./.

L'accumulation de fibrine pourrait résulter du passage en excès de dérivés fibrinoïdes, de fibrinogène, de protéines plasmatiques, et des facteurs de la coagulation.

L'importance du rôle joué par le dépôt de fibrine s'objective par la constation suivante : la formation de croissants n'apparait pas en l'absence de fibrine (EHRICH, FORMAN et SEIFER, VASSALI et Mc CLUSKEY)(122) (123), même lorsque les quantités importantes de protéines plasmatiques sont présentes dans l'espace de Bowman.

Les différents facteurs producteurs de fibrine sont souvent sous la dépendance du complexe antigène-anticorps devenu "activé" par le Complément. La fibrine, cependant, n'explique pas certaines lésions histologiques. Elle est sûrement un facteur aggravant de grande importance.

C O N C L U S I O N

Plusieurs faits doivent être retenus :

La réaction antigène-anticorps, quelque soit son lieu, est capable de provoquer une lésion glomérulaire, en raison de la fixation du complexe antigène-anticorps, pour des motifs non-immunologiques aú niveau de la membrane basale glomérulaire.

Le complexe, pour devenir, cytotoxique, doit obligatoirement réagir avec le Complément Sérique.

Le complexe cytotoxique possède les capacités nécessaires pour initier tous les facteurs lésionnels directs ou aggravants.

La thrombose locale, le dépôt de fibrine, expliquent les lésions histologiques de sclérose.

Chaque mécanisme immunologique aboutit à une lésion histologique caractéristique et différente selon chacun : l'immunofluorescence et le microscope électronique mettent en évidence des dépôts denses granuleux (glomérulonéphrite par antigène-anticorps circulante) ou linéaires (glomérulonéphrite par anticorps anti-membrane basale).

Les lésions histologique caractéristiques d'un conflit immunologique paraissent liées directement et seulement à l'action du complexe cytotoxique. Elles traduisent la gravité de la glomérulonéphrite.

./.

B. EFFICACITE DES ANTIVITAMINES K

1°) Les Drogues

Il existe deux familles chimiques :

- Les dérivés de l'Indane-Dione (Pindione, Unidone, Fluidane) ;
- Les dérivés coumarimiques à un noyau (Coumadine, Sintrom, Adoïsine, Dicoumine, Thiocoumar) ou à deux noyaux (Tromexane, Stabilène, Dicoumocyl).

Actives "per os" et éliminées par le rein, les antivitamines K se distinguent d'entre elles par un métabolisme plus ou moins rapide et une plus ou moins grande tendance à l'accumulation ; ce qui permet d'opposer les dérivés à action brêve, peu stable et à action prolongée, stable.

2°) Modes d'Action

Au niveau du foie, elles se substituent à la vitamine K, dont elles possèdent une structure voisine. Elles gênent ainsi la synthèse hépatique d'un facteur thromboplastinique (Antihémophilique B ou IX) et de trois facteurs prothrombiniques (Prothrombine, facteur Stuart, Proconvertine soit II, VII et X).

Leur seul pouvoir d'action sur la coagulation se caractérise par leur effet indirect et non global d'entrée.

La surveillance du traitement se fait en fonction du temps de QUICK taux de Prothrombine), le Thrombotest d'OWREN, qui évalue les 4 facteurs déprimés par les antivitamines K, et les tests globaux de coagulation qui permettent de juger l'hypocoagulabilité efficace.

3°) Propriétés des Antivitamines K

Toutes les maladies thrombotiques peuvent être traitées par elles. Nous les étudierons surtout en ce qui concerne leur activité sur certaines néphropathies.

La Coumadine évite le développement des lésions glomérulaires et notamment la turgescence, de la prolifération cellulaire, de dépôt de fibrine et des croissants, qui surviennent au cours des glomérulonéphrites hétéro-immunes de MASUGI, chez les animaux non traités. Il peut persister dans les espaces

./.

de Bowman du matériel protéinique, mais sans formation de croissants. La Coumadine, comme le prouve la persistance de Gamma globuline de lapin au niveau des glomérules, n'agit pas sur les mécanismes immunologiques (VASSALI) (123).

De même sous l'effet de la Warfarine Sodique, le développement des croissants et l'oblitération progressive des glomérules succédant au dépôt de fibrine ne se réalisent pas (VASSALI & Mc CLUSKEY) (123).

Il se peut que les lésions soient prévenues par une autre action que l'effet anticoagulant. Lors d'une étude comparative entre la Warfarine Sodique et l'Héparine, auddécours d'une néphrite hétéro-immune de MASUGI, HALPERN et Coll. (46 - 47 - 48) constatent deux faits : des lésions histologiques aussi importantes et aussi sévères apparaissent chez les lapins traités à la Warfarine Sodique que chez les lapins non traités ; l'Héparine, au contraire, est totalement efficace et négative les lésions histologiques.

La Warfarine Sodique n'intervient pas sur les dépôts de Gamma globuline le long de la membrane basale. Elle n'apparait pas comme ayant une action anti-complémentaire. Le fait que ce taux du Complément Sérique reste fortement abaissé dans ces glomérulonéphrites, malgré un traitement de 10 jours, tend à le prouver. La corrélation existant entre l'allongement du temps de Prothrombine et la prévention des lésions permet de supposer que la Warfarine Sodique exerce son effet positif grâce à son action anticoagulante seule.

Cet effet anticoagulant met en évidence l'importance de la coagulation dans ces glomérulonéphrites et l'efficacité des traitements anticoagulants. L'accumulation de fibrine dans les espaces de Bowman résulte du passage de fibrine, de dérivés fibrinoïdes, de protéines plasmatiques, et des facteurs de la coagulation. L'inhibition de la formation de tels dépôts peut se concevoir lorsque le temps de prothrombine devient suffisamment long.

Ces anticoagulants ne neutralisent pas la protéinurie. VASSALI a même pu constater une recrudescence de la protéinurie dans certains cas.(123).

§-§-§

C. ETUDE DE L'HEPARINE ET DE SES PROPRIETES (10)

L'Héparine et ses dérivés possèdent 5 propriétés :
l'Héparine est une substance :

- anti-coagulante et fibrinolytique
- anti-inflammatoire
- anti-complémentaire
- lipolytique.

Mac LEAN (80), en 1916, isole une substance capable d'allonger le temps de coagulation. HOWELL commence la purification de cette substance anticoagulante et publie, en 1918, un rapport détaillé sur ses propriétés chimiques et biologiques. Depuis cette date, de très nombreux travaux ont abouti à une connaissance plus approfondie de l'Héparine.

1°) Métabolisme de l'Héparine

L'Héparine se rencontre dans les organes richement vascularisés, tels que le foie, le poumon, la muqueuse utérine, les reins, le coeur et les muscles. Dans ces différents organes, il existe une relation étroite entre l'abondance des mastocytes et la teneur en Héparine (ERLICH - HOLMGREN et WILANDER).

a) Constitution Chimique

Il est difficile de connaître la constitution exacte de l'Héparine, en raison de sa liaison avec les substances qui l'accompagnent. C'est un muccopolysaccharide soufré de poids moléculaire élevé (17000).

Après les travaux de JORPE et BERGSTROM (60), on peut considérer que les fonctions les plus actives de l'Héparine seraient constituées par un ester sulfurique, d'un noyau polysaccharidique, formé par l'association d'une molécule de D-glucosamine et d'acide D-glycuronique. La place et le nombre des groupes sulfuriques ne sont pas encore déterminés de façon précise.

L'activité de l'Héparine dépend des groupes sulfuriques, de la configuration de la molécule et de son degré de polymérisation.

./.

b) Propriétés Chimiques

1. Combinaison avec les Bases

Cette combinaison a permis son extraction, son dosage dans les tissus par combinaison avec le bleu de Tolidine et sa localisation, notamment en relation avec la présence de mastocytes.

2. Combinaison avec les protéines

Elle explique la neutralisation de l'Héparine par la Protamine. L'union de l'Héparine et des protéines donne naissance à des combinaisons pour lesquelles la solubilité, le point isoélectrique, la vitesse de migration à l'électrophorèse sont modifiés.

L'addition d'Héparine à du Sérum accélère la mobilité électrophorétique des sérums-globulines par la formation d'un complexe héparine-sérum-globuline. C'est en partie à ces possibilités de combinaisons de l'Héparine avec les protéines, qu'il faut rattacher l'action de cette drogue sur les mécanismes de la coagulation et sur un grand nombre de systèmes enzymatiques ou hormonaux.

3. Inhibition Enzymatique

L'Héparine est inhibitrice de certains enzymes, en particulier, la Hyaluronidase. D'autre part, elle inhibe la Fumurase, l'Amylase et la Ribonucléase.

4. Héparine et Héparinase

Les travaux de JACQUE ont démontré l'existence d'une Héparinase d'origine hépatique, qui inactive l'Héparine sans libération du groupe sulfurique. Confirmation fut donnée par PAYZA KORM, grâce à des cultures de Flavobactérium Héparinum, dont il a pu extraire une poudre acétonique fermentaire dégradant l'Héparine.

c) Dégradation Elimination

Le problème de la dégradation de l'Héparine avant son élimination, n'est pas encore entièrement résolu. Nous retiendrons seulement les faits suivants :

./.

. Elle s'élimine, dans les conditions normales, sous une forme inactive : l'Urohéparine.

. L'Héparine marquée au soufre 35 n'apparait dans les urines que lorsque l'Héparinémie dépasse un taux "critique" ou "seuil". Il y a dès lors équilibre entre les quantités injectées et éliminées dans les urines.

. L'étude expérimentale des vitesses de disparition de l'Héparine plasmatique après une injection intraveineuse chez le chien (WEISS) (126) a permis de reconnaître 2 vitesses de disparition et la probalité d'au moins 2 espaces de diffusion de l'Héparine.

. La disparition lente a la signification d'une clearance : élimination urinaire, passage dans la lymphe ou fixation par différents tissus

La disparition rapide initiale concerne seulement une fraction de la dose injectée. Elle suggère l'existence d'un espace de diffusion extra-vasculaire, peut-etre la lymphe. Cette hypothèse est d'autant plus intéressante qu'elle peut rendre compte des phénomènes de rebond héparinique au cours des circulations extra-corporelles.

d) Présentation - Utilisation

Il existe 2 types d'Héparine commercialisée :

- Héparinate de Sodium, injectable par voie intra-veineuse, en solution à 5.000 U.I/ml ou à 1.000 U.I/ml ;
- Héparinate de Calcium, injectable par voie intra-veineuse, en solution à 5.000 U.I/ml, ou bien injectable par voie sous-cutanée, en solution concentrée à 2.500 U.I/ml, avec une aiguille intra-dermique, selon une injection perpendiculaire au plan cutané, dans le tissu celluloadipeux sous-cutané abdominal.

La dose injectée est fonction de l'effet à obtenir et surtout du contrôle de l'Héparinémie biologique (activité antithrombique), du temps de Howell, du thrombo-elastogramme (coagulabilité globale), et des variations individuelles de sensibilité vis-à-vis de l'Héparine.

./.

PROPRIETES DE L'HEPARINE

a) Effet anticoagulant fibrinolytique

Cet effet anticoagulant fut la raison de sa première utilisation. Elle agit surtout en empêchant l'activation des facteurs V, VIII, IX et XII, intervenant dans la thrombinoformation et thromboplastinoformation, et du facteur 3 plaquettaire. La réaction thrombine-fibrinogène est une des réactions inhibée par l'Héparine. L'Héparine, seule, en est capable. Cette inhibition est elle-même réversible sous l'effet de la Protamine : c'est l'effet anti-thrombine princeps. Il existe, en outre, un "cofacteur" souvent assimilé à l'Antithrombine III. D'ailleurs, toute chute du taux d'anti-thrombine III est accompagnée d'un taux déficient du cofacteur (EGEBERG) (31). Ce cofacteur, à lui seul, est à l'origine d'une inhibition lente et progressive de la formation de thrombine, par élaboration d'un complexe inactivé (ABILDGAARD) (1). L'Héparine et le cofacteur intervenant simultanément, permettent d'obtenir une inhibition rapide, - une inactivation de la thrombine plûtôt qu'une inhibition dynamique de la réaction thrombine fibrinogène -. QUICK suggéra que l'Héparine accélérait la réaction entre la thrombine et le cofacteur. Le rôle catalyseur de l'Héparine dans cette réaction est soutenu par le fait que l'Héparine n'est pas consommée (MARKWARDT- WALSMAN, HENSTELL et KLIGERMAN). Il apparait donc que l'Héparine intervient dans cette action sans y être obligatoirement liée.

En outre, cet effet ne peut être obtenu que lorsque le taux d'Héparinémie est suffisamment élevé. En effet, l'Alpha 1 glucoprotéine agit à l'encontre de l'Héparine (GODAL, HENSTELL, KLIGERMAN). Elle n'agit pas sur la réaction thrombine - fibrinogène, mais sur l'Héparine elle-même.

L'Héparine empêcherait la transformation de l'aggrégat plaquettaire réversible en aggrégat plaquettaire irréversible (métamorphose visqueuse).

L'Héparine interviendrait au cours de la Fibrinolyse. Cependant, la lyse du caillot ne peut se concevoir par quelque thérapeutique que ce soit, sur tout caillot datant de 3 à 4 jours. L'action de l'Héparine au cours de la fibrinolyse est mise en évidence par l'expérience suivante :

./.

Si on ajoute à un plasma de la Streptokinase, et si l'on fait incuber le mélange à 37°, la fibrinogénolyse est pratiquement inexistante. Ce même mélange coagulé, soit par recalcification ou addition de thrombine, lyse dans des temps très brefs. Par contre, si au plasma additionné de Streptokinase, on ajoute de l'Héparine, on note que la fibrigénolyse à 37° est relativement rapide.

L'Héparine inhibe le facteur XIII ou facteur de stabilisation de la fibrine qui n'est plus activée.

L'Héparine s'oppose aux inhibiteurs de l'activation du plasminogène.

b) Action anti-inflammatoire

L'inflammation, du point de vue biochimique, est, en particulier, caractérisée par la dégradation de l'acide hyaluronique sous l'influence de l'hyaluronidase. L'Héparine par compétition ou antagonisme moléculaire inhibe les hyaluronidases (DOUGHERTY, DOLOWITZ) (30).

L'Héparine est un puissant stimulateur de phagocytose de la part des fibroblastes chez la souris. L'Héparine pourrait induire la phagocytose par les fibroblastes. Elle pourrait capter les substances provoquant la mort des cellules et la réponse inflammatoire (DOUGHERTY) (30).

Les substances pro-inflammatoires (Histamine, Pepsine, Cathepsine) contenues dans les Polynucléaires sont bloquées par l'Héparine. Il ne semble pas que l'Héparine agisse directement sur les substances toxiques pro-inflammatoires.

De même, l'Héparine ne parrait pas modifier directement le taux des polynucléaires, qui demeura constant notamment dans l'expérience de R.A. GOOD (43) sur la prévention de la réaction locale et générale de SCHWARTZMAN. Le même auteur ne sonstate pas non plus de modification du nombre des plaquettes dans la circulation.

Il ne faut pas oublier que l'Héparine agit sur les premiers phénomènes de la réaction associée coagulation - inflammation. La réaction de SCHWARTZMAN, pour être inhibée, requiert les mêmes doses d'Héparine aboutissant à une hypocoagulabilité. De plus, l'effet de l'Héparine dans cette

./.

réaction s'exerce durant la période de temps au cours de laquelle survient la thrombose chez les animaux non-traités (R.A. GOOD) (43).

L'adhésivité des cellules blanches est caractéristique de la première phase de l'inflammation. Plusieurs observations permettent de dire que l'Héparine diminue, voir abolit cette réaction leucocytaire (ZWEIFACH, ALLISON, ALLISTER, Mc GOVERN). Cependant, si cela est possible chez le lapin , le même phénomène ne fut pas retrouvé chez le rat. On ne peut donc statuer sur le fait que l'Héparine agit sur cette réaction leucocytaire, ou bien qu'elle intervient sur les phénomènes de coagulation (GRANT - PALMER - SANDERS) (45).

c) Action Anti-complémentaire

Selon KLEINERMANN, l'Héparine altèrerait les lipoprotéines plasmatiques. Dans la meaure où la fraction C'3 du complément Sérique est de nature lipoprotéinique, l'hypothèse d'une possible destruction de C'3 par l'Héparine peut être évoquée. Deux arguments sont en faveur de cette hypothèse : - Même à de faibles concentrations, les lipoprotéines plasmatiques ont pu être altérées par l'Héparine (ANFINSEN - BAYLE) (4) ;

- PILLEMER (99) a pu réaliser par l'Héparine l'altération voir la destruction de la fraction C'3.

L'Héparine ainsi évite que le complexe antigène-anticorps devienne "activé" par la fraction C'3 et donc cytotoxique, en créant la "cascade lésionnelle immunologique".

d) Action Lipolytique

L'Héparine grâce à la lipoprotéine lipase, détruit des chylomicrons, par hydrolyse des triglycérides. Le Clearing Factor permettrait de régulariser la Lipidémie qui se trouve être en corrélation inverse avec le taux sérique d'Albumine (ROSEMAN, BYERS, FRIEDMAN (105) (106).

./.

D. MECANISMES D'ACTION DE L'HEPARINE

1°) Sur les phénomènes de coagulation et de fibrinoformation

Certains agents provocateurs, soit directement, soit indirectement, peuvent être à l'origine d'une réaction thrombotique, et inflammatoire.

Elle se traduit par un dépôt de fibrine et de dérivés fibrinoïdes. La phagocytose de ces produits amène une prolifération cellulaire. La thrombose résultante est cause d'une sclérose progressive, avec formation de croissants, résultant de l'envahissement de la fibrine par les cellules, dans les cas de glomérulopathies.

L'Héparine éviterait, comme les antigoagulants, l'apparition de toutes ces lésions consécutives.

La réaction thrombine-fibrinogène est inhibée par l'Héparine (ABILDGAARD) (1) par inactivation de la Thrombine. Après que STETSON (103) ait émis l'hypothèse, selon laquelle la thrombose et le processus de coagulation joueraient un rôle prépondérant dans la réaction locale de SCHWARTZMAN, l'Héparine put être utilisée à titre préventif. Dans ce cas, l'Héparine éviterait les lésions de la réaction de SCHWARTZMAN et notamment les dépôts de fibrine (LE. CLUFF - M. BERTHRONG) (16).

De même R.A. GOOD et THOMAS M.D.(43) obtinrent les mêmes constations au cours de la réaction générale de SCHWARTZMAN, lorsque l'Héparine est injectée au moment de "l'injection provoquante" de toxine méningotoxique. On est en droit de penser que l'effet anticoagulant prime avant tout, puisque le taux de polynucléaires n'est pas modifié au cours de cette expérience et qu'il ne se produit que lorsque le taux d'Héparine est suffisamment élevé pour une hypocoagulabilité.

KLEINERMANN (64), dans son étude faite sur les néphrites de MASUGI et leur traitement par l'Héparine, suggère que l'amélioration histologique obtenue serait dûe au fait que l'Héparine réduit la formation des thrombi vasculaires glomérulaires et inhibe l'organisation de la fibrine et des protéines exsudatives.

./.

2°) Sur les Phénomènes Inflammatoires

DOUGHERTY et DOLOWITZ (30) mirent en évidence cette propriété anti-inflammatoire de l'Héparine qui inhibe l'Hyaluronidase, bloque les substances histamiques dans leur lieu de stockage, fixe et neutralise les polypeptides pro-inflammatoires.

L'Héparine capte l'Histamine. Si cette captation a été prouvée in vitro, il semble bien qu'in vivo, il n'y ait pas antagonisme, mais que l'Histamine stimule la captation de l'Héparine par les fibroblastes.

Récemment différents travaux ont mis l'accent sur le rôle de la Glucosamine dans la synthèse des muccopolysaccharides dans les fibroblastes. A l'aide de glucosamine marquée, introduite dans les cultures de fibroblastes, on a montré que les drogues anti-inflammatoires diminuaient l'incorporation de la glucosamine dans les muccopolysaccharides. Le mécanisme, par lequel les anti-inflammatoires inhibent cette synthèse des muccopolysaccharides est encore inconnu . Ce mécanisme ne semble pas limité à l'incorporation de la glucosamine, mais dépendre également de la formation de glucosamine - 6 - phosphate. L'Héparine pourrait-elle ainsi agir par son groupe glucosamine ?

Au cours de glomérulopathies aigues par néphropathie de MASUGI, il y a diminution, voir suppression de la multiplication et de la prolifération cellulaire, correspondant à l'état inflammatoire local.

KLEINERMANN (24) dans son étude sur l'effet de l'Héparine au cours des néphrites de MASUGI, ne constate plus l'hyperplasie des cellules endothéliales, l'engorgement leucocytaire des capillaires, la prolifération cellulaire existants dans les autres groupes de comparaison. Cependant, cette action anti-inflammatoire n'est pas notée comme étant un des facteurs d'amélioration. Il rejoint, en cela, l'avis d'autres auteurs qui estiment que lorsque la coagulation est inhibée, la réaction inflammatoire qui devrait être associée, n'apparait pas.

3°) Sur le Complément Sérique

HARTMAN (51), au cours d'un Lupus Erythémateux Disséminé, prouve que l'Héparine fixe le Complément Sérique et qu'il s'y ajoute une disparition des cellules de Hargrave qui sont retrouvées après une injection

./.

de sérum frais contenant du Complément Sérique.

HALPERN et LAGRUE obtiennent chez le lapin, une glomérulonéphrite très proche de celle de l'homme, en administrant un sérum de canard anti-rein de lapin. L'administration d'Héparine pendant 10 jours, pratiquée à partir de l'injection du sérum anti-rein, atténue considérablement la néphropathie. Ils constatent que la mortalité passe de 50 % à 10 %, la protéinurie et l'hématurie restent minimes, les lésions histologiques sont atténuées avec des glomérules normaux dès le 20ème jour. Dans ce cas, le taux du Complément Sérique reste bas, tout au long de la maladie chez les animaux non-traités.

HARTMAN (52), au cours d'une anémie hémolytique acquise avec présence d'auto-anticorps, survenue chez un malade, prescrit un traitement héparinique, qui entraîne une amélioration rapide avec négativation du test de COOMBS pendant toute la durée du traitement.

L'arrêt du traitement provoque une réapparition des troubles. L'adjonction du Complément Sérique frais rend de nouveau positifs les tests de COOMBS.

LAGRUE et HALPERN (72) (71), dans le cadre d'une glomérulonéphrite aigue sévère, anurique, hypocomplémentaire, constatent sous traitement héparinique une disparition de la protéinurie et de l'hématurie avec un retour concommittent du Complément Sérique à la normale.

Il faut noter, au cours des glomérulopathies immunes, que l'on met en évidence au niveau de le membrane basale des gamma-globulines représentant les auto-anticorps et objectivant la lésion immune. Après un traitement héparinique, ces dépôts de gamma-globulines persistent, avec régression cependant des lésions histologiques. Les anticorps seuls n'interviennent donc pas dans l'atteinte histologique et ne paraissent pas modifiés par l'Héparine.

Lorsque KLEINERMANN (64) étudie l'effet de l'Héparine sur les néphrites survenant chez le lapin, il suggère, après l'effet anticoagulant de l'Héparine, une possible destruction de la fraction C'3 du Complément, nécessaire à la réaction antigène-anticorps.

./.

Dans toutes ces études, l'Héparine était injectée à doses anti-coagulantes efficaces et permettait une négativation de la protéinurie et de certains signes histologiques qui ne peuvent être dus qu'à la réaction antigène-anticorps aidée du Complément Sérique.

4°) Sur les lipides sanguins

L'Héparine intra-veineuse clarifie rapidement le sérum des sujets en état d'hyperlipidémie post prandiale (HAHM) (53), provoque l'apparition dans le sang d'une lipoprotéine lipase : le Clearing Factor, stabilise le complexe triglycérides - lipoprotéines - activatrices - lipoprotéines lipase, en liant ensemble l'enzyme protidique et le substrat protidique, modifie le lipidogramme, convertit les Beta-lipoprotéines de faible densité en celles de fortes densité (GITLIN).

ROSEMANN a bien signalé cette diminution des lipides sanguins et de la cholestérolémie après injection d'Héparine (104).

REMARQUES

Comme le soulignent déjà, SILVERSKIOLD, KLEINERMANN (64), les possibilités d'action de l'Héparine sont intriquées dans le traitement des glomérulonéphrites.

Ces points d'action se situent avant toutes lésions tissulaires. Elle se caractérise vis-à-vis des autres coagulants par son effet sur le Complément Sérique, qui "activerait" le complexe antigène-anticorps et serait seul à même d'initier certaines lésions histologiques.

L'importance de chaque propriété est, ainsi, discutée.

Selon KINCAID SMITH (63), les dépôts des fibrines au niveau des capillaires glomérulaires et leur organisation seraient capable de produire les même lésions glomérulaires au cours du Lupus Erythémateux Disséminé de la Microangiopathie, de l'Anémie Hémolytique, de la Sclérodémie et de certains cas de rejets de reins.

Comme l'ont établi VASSALI, Mc KLUSKEY et DIXON (123), la réaction thrombotique est secondaire au conflit immunologique, nécessitant l'intervention du Complément Sérique, qui est à l'origine des lésions endothéliales provoquant l'accumulation des plaquettes et des polynucléaires.

./.

Le fait que l'Héparine agisse sur le Complément Sérique, premier maillon de la cascade lésionnelle immunologique, la différencie des autres anticoagulants et lui confère une possibilité nouvelle dans les affections immunologiques

§-§-§-§-§

E. DISCUSSION DE NOS RESULTATS

1°) Résultats Théoriques

Le traitement Héparinique ne s'avère efficace que lorsque une hypocoagulabilité est obtenue.

a) Action anticoagulante de l'Héparine

Cette propriété parait être prépondérante. Elle se traduit par les fait suivants :

- les résultats positifs ne sont obtenus qu'en état d'hypocoagulabilité ;
- absence de formation de fibrine et même régression.

Elle met en évidence :

- le rôle important que tient la coagulation en tant que lésion élémentaire des glomérulonéphrites ;
- la nécessité du traitement précoce ;
- la modalité du traitement et sa surveillance.

b) Action Anti-inflammatoire

La disparition des polynucléaires est signalée après tout traitement héparinique.

L'hypercellularité n'est plus retrouvée.

Les signes inflammatoires glomérulaires disparaissent sur les biopsies rénales itératives.

./.

c) Action sur le Complément Sérique

Plusieurs faits doivent être remarqués :

- sous traitement héparinique, le taux du Complément Sérique se normalise dans un temps inférieur à celui existant qu cours des évolutions spontanées.
- la modification du taux Sérique du Complément ne survient que lorsque l'Héparinémie est suffisante.
- l'évolution est rapide, lorsque le taux du Complément revient précocemment à la normale, sous héparinothérapie et, définitivement. Il s'agit des cas où le temps de latence est inférieur à un mois.
- la normalisation des signes histologiques n'est notée que lorsque le taux du Complément remonte rapidement à la normale.
- la remontée partielle du taux du Complément ne suffit pas pour obtenir une amélioration.

Ces résultats mettent en évidence :

- la relation de cause à effet entre le Complément et l'évolution histologique ;
- la nécessité d'un traitement très précoce ;
- l'effet de l'Héparine sur le Complément ;
- le rôle que doit tenir l'Héparino-Thérapie dans les glomérulopathies hypo-complémentaires.

2°) Résultats pratiques

Il ressort de cette étude :

- Nécessité d'un traitement précoce, dans le cas présent, inférieur ou égal à 2 mois. Le temps de latence "idéal" devrait être inférieur à un mois, en vue d'éviter toute évolution prolongée ou toute constitution de lésion irréversible.

- l'Héparinémie doit être suffisante pour obtenir un état d'hypo-coagulabilité réel. Ainsi, doit se définir la dose d'utilisation et la surveillance du traitement.

- La constation d'une élévation du taux du Complément Sérique permet de supposer le rôle que tient l'Héparinothérapie sur les lésions immunologiques. Il semble que le taux d'Héparinémie nécessaire soit le même que précédemment.

- Une corrélation clinique, biologique, immunologique, histologique doit être obtenue pour parler de "guérison".

- La facilité d'administration et la parfaite tolérance de cette drogue permettent d'envisager la large exploitation de l'Héparino-thérapie, soit sous forme d'Héparinate de Sodium, soit sous forme d'Héparinate de Calcium.

§-§-§-§

./.

C O N C L U S I O N

Notre étude permet de souligner les points suivants :

1) L'Héparine entraîne une augmentation du taux du Complément Sérique (Beta 1 - C - Globuline) dans toutes les observations où il était abaissé.

2) L'Héparine n'augmente le taux du Complément Sérique (Beta 1 - C - Globuline) que lorsqu'il existe une hypocoagulabilité franche.

3) L'efficacité "histologique" de l'Héparine parait être en corrélation étroite avec l'importance des phénomènes exsudatifs, et en particulier, le pourcentage des polynucléaires à l'intérieur du floculus glomérulaire.

4) L'éfficacité de l'Héparine est d'autant meilleure que l'intervalle de temps entre le début clinique et le début du traitement est faible. Les résultats peuvent être considérés comme très significatifs si cet intervalle de temps est inférieur ou égal à 1 mois.

5) L'efficacité de l'Héparine est très probable dans le traitement des glomérulonéphrites aigues, avec ou sans insuffisance rénale aigue, si nous considérons la rapidité avec laquelle nous obtenons de bons résultats sur la diurèse, sur la durée d'évolution de la protéinurie et de l'hématurie microscopique, et sur le tracé de filtration de cette protéinurie.

6) L'efficacité de l'Héparine est très probable dans toutes les observati où l'intensité des lésions initiales laissait présager une évolution immédiatement mutilante.

7) Il est encore trop tôt pour conclure sur l'action de l'Héparine dans le traitement des glomérulonéphrites parieto-proliférative ; en effet, il semble que le traitement ait été trop bref. La remontée du Complément Sérique permet d'espérer qu'un traitement plus prolongé devienne significatif sur le plan histologique.

./.

BIBLIOGRAPHIE

-:-:-:-:-:-:-

1. ABILDGAARD (V. M.D.), Inhibition of the Thrombin - Fibrinogen reaction by Heparin and purified cofactor Scand. J. Haemat 1968 - 5 - 440 - 453.

2. ALPERN (C.A.), ROSEN (F.S.), WATSON (L.). Studies of the in vivo behavior of human C'3 in Normal subjects and patients. J. Clin. Invest. 1967 - 12 - 46 - 2021 - 2034.

3. ANDRES (G.A.), SEEGAL (B.C.), HSU (K.C.), ROTHENBERG (M.S.), CHAPEAU (M.L.). Electron microscopic studies of experimental nephrotis with ferritin conjugated antibody. Localization of Ag- Ac complexus in rabbit glomeruli following repeated injection of bovine serum albumine. J. Exp. Med. 1963 - 117 - 691 - 704.

4. ANFINSEN (C.B.), BOYLE (E.) and BROWN (R.K.). The role of Heparin in lipoprotein metabolism. Science 1952 - 115 - 583.

5. BARBARO (J.F.). The release of histamine from rabbit platelets by means of Ag-Ac precipitation I). The participation of the immune complex in histamine release. J. Immunol 1961 a - 86 - 369 - 376.

6. BARBARO (J.F.). The release of histamine from rabbit platelets by means of Ag-Ac precipitation II) The role of plasma in the release of histamine. J. Immunol 1961 - b - 86 - 377 - 381.

7. BAXTER (J.H.), GOODMAN (H.C.). Nephrotic serum nephritis in rats. I) Distribution and specificity of the antigen responsible for the production of nephrotic antibodies. J. Exp. Med. 1956 - 104 - 467.

8. BELL (H.J.), JAQUES (L.B.) Species differences in Héparin. Bull. Soc. Chim. Bely.1956 - 65 - 36.

9. BETTEX - GALLAND (M.), LUSCHER (E.K.), SIMON (G.), VASSALLI (P.). Induction of viscous metamorphosis in human blood platelets by other means than by thrombin. Nature London. 1963 - 200 - 1109 - 1110.

.../...

10. BLONDE (P.), L'Héparine et son contrôle physico-chimique. Techn. Pharm. 1957 - 10.

11. BOYDEN (S.). The chemotactic effect of mixtures of antibody and antigen on polymorphonuclear leukocytes. J. Exp. Med. 1962 - 115 - 453.

12. BURDEA (M.). Considerations on non-specific inhibitors of streptolysin O. Med. Inter (Bucur) 1961 - 21-725-30.

13. BURKOLDER Complement fixation in diseased tissues. J. Exp. Med. 1961 - 114 - 607.

14. CASSANO (C.) and Al. The pathogenesis of glomerulonephritis. Recent. Progr. Med. (Proma) 1968 - 45 - 295 - 351.

15. CAVELTI (P.A.). The technic of collodion particle agglutination. J. Immunol. 1947 - 57 - 141.

16. CLUFF (L.E.), BERTHRONG (M.). The inhibition of the local Schwartzman reaction by heparin. Bull. John. Hopkins Hosp. 1953 - 92 - 353.

17. COCHRANE (C.G.), UNANUE (E.R.), DIXON (F.G.). A role of polymorphonuclear leukocytes and complement on nephrotoxic nephritis. J. Exp. Med. 1965 - 122 - 99 - 116.

17 Bis. COCHRANE (C.G.), AIKIN (B.S.). Polymorphonuclear leukocytes in immunologic reactions the destruction of vascular basement membrane in vivo and in vitro.J. Exp. Med. 1966 - 124 - 733.

18. CONTE (J.), SUC (J.M.). Effets anti-protéinuriques de l'Indométhacine dans les glomérulopathies : syndrome néphrotique, glomérulonéphrite aigue et prolongée. J. d'Urol. et de Nephrol. 1967 - 73-850-856.

19. CONTE (J.). Expérience personnelle du traitement des néphropathies glomérulaires par l'Héparine. 1970 Actualités Néphrologiques de l'Hôpital Necker .

20. CORNU (P.), BLATRIX (C.), SOULIER (J.P.), VACHERON (A.). Etat actuel de l'héparino thérapie. Presse Médicale 1969 - 77 - 553 - 556.

.../...

21. DANISHEFSKY (I.), EIBER (B.). Studies on the metabolism of Heparin. Arch. BIOCH. Bioph. 1959 - 85 - 53 -61.
22. DIXON (F.J.) Characterization of the antibody response. J. Cell. Comp. Biol. 1957 - 50 - 27.
23. DIXON (F.J.), VASQUEZ (J.J.), WEIGLE (W.O.), COCHRANE (C.G.). Pathogenesis of serum sickness. Arch. Path. 1958 - 65 - 18.
24. DIXON (F.J.), VASQUEZ (J.J.), WEIGLE (W.O.), COCHRANE (C.G.). Pathogenèsis of serum sickness. A.M.A. Arch. Pathol. 1958 - 65 - 18.
25. DIXON (F.J.), FELDMAN (J.D.), VASQUEZ (J.J.). Experimental glomerulonephritis the pathogenesis of a laboratory model ressembling the spectrum of human glomerulonephritis. J.Exp. Med. 1961 - 113 - 899.
26. DIXON (F.J.). The role of Ag-Ac complexes in disease Harvey - tect. 1962 - 63 - 58 - 21.
27. DIXON (F.J.). Renal injury induced by Ag-Ac complexes and other immunologic means. Fed.Proc. 1965 - 24-98-9.
27 Bis. DIXON (F.J.), UNANUE (E.R.), LEE (S.), FELDMAN(J.D.). Nephrotoxic nephritis and antikidney antibodies . Fed. Proc. 1965 - 24 - 371.
28. DIXON (F.J.), EDGINGTON, LAMBERT. Non glomerular Ag-Ac complex nephritis. In : Vth International Immunopathology Symposium. Ed. by Grabar.Miescher 1967 - Schwabe & C° Press.
29. DIXON (F.J.). The pathogenesis of glomerulonephritis. Am.J.Med. 1968 -44 (4) 493 -498.
30. DOUGHERTY (T.T.), DOLOWITZ(D.A.). Physiologic action of heparin not related to blood clotting. Am. J. Cardiol. 1964 - 14 (1) - 18 -24.
31. ENGELBERG (H.). Heparin Springfield Thomas 1963 -1-218.
32. FARQUHAR (M.G.), VERNIER (L.R.), GOOD (R.A.). An electron microscope study of the glomerular in nephrosis, glomerulonephritis and Lupus Erythematosus. J. Exp.Med. 1957 - 106 - 649.
33. FISCHEL (E.), GAJDUSCH (D.C.). Serum C' in acute glomerulonephritis and other renal diseases. Am.J.Med. 1952 -12-190.

.../...

34. FISCHEL (E.E.). Immune reactions in human glomerulonephritis. J. Chronic. Dis. 1957 - 5 - 34.
35. FIASCHI (E.), ANDRES (G.A.), GIACOMELLI (F.), NACCARATO (R.). Histopathology of the kidney in the paranephrotic nephrotic syndrom. Nephrobiopsy study using optic and electron microscopy. Rass. Fisiopat. Clin. Ter. 1969 - 31 - 289 - 399.
36. FRAY (A.). Le complément. Son rôle dans la néphrite immune expérimentale. Thèse de Pharmacie Paris 1964.
37. FREEDMAN (M.D.) and Al. Localization of Gamma-Globulin in the diseased kidney. Arch. Int. Med. 1960 - 105 - 524 - 535.
38. FREVO (J.), Mc DERMOTT (K.). Sensitization to horse serum by means of adjuvants. Proc. Soc. Exper. Biol. et Med. 1942 - 49 - 548.
39. GERMUTH (F.G.). A comparative and immunologic study in rabbits of induced hypersensitivity of the serum sickness type. J. Exp. Med. 1953 - 97 - 257.
40. GERMUTH (F.G.) Gr et Al. Immune complex disease I). Experimental acute and chronic glomerulonephritis. J. Hopk. Hosp. Med. J. 1967 - 120 - 225 - 251.
41.-GERMUTH (F.G.) fr et al. Immune complex disease. II) The role of circulating dynamics and glomerular filtration in in the dynamics of experimental glomerulo-nephritis. J. Hopk. Med. J. 1967 - 120 - 252 - 261.
42. GILCHRIST (C.S.) and Al. Heparin therapy in the haemolytic uraemic syndrom. Lancet. 1969 - 1 - 1123 - 6.
43. GOOD (R.A.), THOMAS (L). Studies on the generalized Schwartzman reaction IV. Prevention of the local and generalized schwartzman reactions with heparin. J. Exp. Med. 1953 - 97 - 871.
44. GRAHAM (D.M.), LYON (T.P.), GOFMAN (J.W.), JONES (H.B.) YANKLEY (A.), SIMONTON (J.), WHITE (S.). Blood lipids and human artherosclerosis : II. The influence of heparin upon lipoprotein metabolism. Circulation 1951 - 4 - 666.

45. GRANT (L.), PALMER (P.), SANDERS (A.). The effect of Heparin on the sticking of white cells to endothelium in inflammation. J. Pash.Bact. 1962 - 83 - 1 -127-133.
46. HALPERN, LAGRUE, BARIETY. Les glomérulonéphrites expérimentales immunologiques. Med. Hyg. 1965 - 23 - 56.
47. HALPERN, LAGRUE, MILLIEZ, FRAY, MORARD. Sur le traitement des néphropathies expérimentales par l'Héparine. Presse Med. 1965 - 73 - 57.
48. HALPERN (B.), LAGRUE (G.) et CALL. Sur le traitement des néphropathies expérimentales par l'Héparine : perspectives d'avenir. Presse Med. 1965 - 73 - 57 - 59.
49. HAMILTON (J.D.) and FRESNES (N.E.). The natural history of experimental glomerulonephritis produced by foreign proteins. Am. J. Path. 1954 - 30 - 127.
50. HARRISON (C.V.), LOUGBRIDGE (L.W.), MILNE (M.D.). Q. Jl. Med. 1964 - 33 - 39. P.M. III 378.
51. HARTMAN (M.). Reversal of serological reaction by heparin : therapeutic implication I) Systemic Lupus Erythématus. Am. Allergy. 1964 - 22 - 238 - 243.
52. HARTMAN (M.) Reversal of serological reaction by heparin thérapeutic implications II). Idiopathic auto-hemolytic anemia. Arm. Allergy. 1964 - 22 - 313 - 320.
53. HAWN (C.), VAN (Z) and JANEWAY (C.A.). Histological and serological sequence in experimental hypersensitivity. J. Exp. Med. 1947 - 85 - 571.
54. HELYER (B.J.), HOWIE (J.B.). Renal disease associated with positive Lupus Erythematosus tests in a cross-bred strain of mice. Nature. Lond. 1963 - 197 - 197.
55. HEPTINSTALL (R.H.) and JOEKES (A.M.). Focal glomerulonephritis : a study based on renal biopsies. Quart. J. Med. 1959 - 28 - 329.
56. HESS (E.V.), ASHWORTH (C.T.), ZIFF (M.). Transfer of an auto immune nephrosis in the rats by means of lymph mode cells. J. Exp. Med. 1962 - 115 - 421.

.../...

57. HEYMANN (W.), HACKEL (D.B.), HARWOOD (S.), WILSON (S.G.), HUNTER (J.L.P.). Production of nephrotoxic syndrom in rats by Freud's adjuvent and rat kidney suspensions. Proc. Exptl.Biol. Med. 1959 - 111 - 568.

58. ISHIZAKA (K.) and ISHIZAKA (T.), CAMPBELL (D.H.). Biological activities of aggregated gamma globulins I - Skin reactive and complement fixing properties of heat denaturated gamma - globulins. J. Exp. Med. 1959;109,(2), 127 143.

59. ISHIZAKA (K.), ISHIZAKA (T.), BOROS (T.). Mechanisms of complement fixation. J. Immunol. 1961 - 87 - 433 - 438.

60. JORPES (J.F.). Heparin : its chemistry plasmacology and clinical use. Am. J. Med. 1962 - 33 - 692 -702.

61. KAPLAN (M.H.), SUEC (K.H.). Immunologic relation of streptococcal and tisus antigens III. Presence in human sera of streptococcal antibody cross reactive with hearth tissue. Association with streptococcal infection, rhumatic fever and glomerulonephritis. J. Exp. Med.1964 -119 -651-666.

62. KAY (C.F.). The mechanism by which experimental nephritis is produced in rabbits injected with nephrotoxic duck serum. J. Exp. Med. 1940 - 72 - 559.

63. KINCAID, SMITH (P.) and Al. Dipyridamole and anticoagulants in renal diseases dues to glomerular and vascular lesions. The Med.J. Austr. 1970 1 - 4.

64. KLEINERMANN. Effect of Heparin on Expirimental nephritis in rabbits. Lab. Invest. 1954 - 3 - 495.

65. KLIUKINA (S.S.). Some indices of the blood coagulation and anti-coagulation system in diffuse glomerulonephritis in children. Vop. Oklr. Materinstva. 1966 - 11 - 15 -9;

66. KNIBER (W.T.), COCHRANE (C.G.). Pathogenic factore in vascular lesions of experimental serum sickness. J. Exp. Med. 1965 - 122 - 83.

67. KRAKOWER (C.A.), GREENSPON (S.A.). Localization of the nephrotoxic antigen with the isolated renal glomerulus. Arch. Path. 1951 - 51 - 629.

68. KUNKEL (H.G.) Mechanisms of renal injury in systemic Lupus Erythematosus. Arth. Rheumat. 1966 - 9 - 725

69. LACHMAN (H.J.). The localization of in vivo bound complement in tissue sections. J. Exp. Med. 1962 - 115 - 63 - 82.

70. LAGRUE - BARIETY, SAMARCY. Action de la chimiothérapie sur les néphropathies butéro immunes du rat. J. Urol. Nephrol. 1964 - 70 - 767.

71. LAGRUE (B.N.),HALPERN (P.) et CALL. Bases immunologiques de l'Héparinothérapie des glomérulonéphrites suraigues anuriques. Med. Hyg. 1966 - 24 - 57 - 60.

72. LAGRUE (G.P. II) Prevention par les agents immunosuppresseurs et par certains anticoagulants. Path. Biol. 1967 - Vol. 15. N° 7-8-373-377.

73. LAGRUE - BARIETY - HALPERN - MILLIEZ. Le Complément Sérique dans les néphropathies humaines. Path. Biol. 1967 - 15 - N°7-8-378-383.

74. LAGRUE (G.) et al. Chimiothérapie dite immunosuppresive dans les syndromes néphrotiques primitifs de l'enfant. Presse Med. 1967 - 75-1779-81.

75. LAGRUE (G.) et Coll. Traitement des syndromes néphrotiques primitifs par les corticoïdes et les immuno-suppresseurs. Med. Hyg. 1968 - 26-816-293-298.

76. LAGRUE (G.), BARIETY (J.), DRUET (P.). Le traitement anti-inflammatoire (Indométhacine) des glomérulopathies primitives. Med. Hyg. 1970 - 28 (908)-379-382.

77. LANCASTER (M.G.), ALLISON (F.J.), CROSTHWAITE (J.L.) Am. J. Path. 1963, 43 (5) 775-795.

78. LANGE (K.), WENK (E.J.). Investigations into the site of Complement loss in experimental glomerulonephritis. Am.J. Med. Sci. 1954 - 228 - 454.

79. LANGE (K.L.), SLOBODY, STRANG. Prolonged intermittent ACTH and cortisone therapy in the nephrotic syndrome : immunologic basis and results. Pediatrics. 1955- 15-156.

80. LEAN Mac (C.R.) and Al. Diffuse glomerulonephritis induced in rabbits by small intravensus injection of horse serum. ArcH. Path. 1951-51-1.

81. LERNER (R.A.), DIXON (F.J.). The induction of acute glomerulonephritis in rabbits by injection with soluble autologus and homologus glomerular basement membrane (GBM) antigens isolated from normal mice. Lab. Invest. 1966 - 15 - 1279.

82. LERNER (R.A.), GASSOCK; DIXON (F.J.). The role of anti-glomerular basement membrane antibody, in the pathogenesis of human glomerulonephritis. J. Exp. Med. 1967 - 126-989.

83. LONGCOPE (W.T.). The production of experimental nephritis by repeated proteid intoxications. J. Exp. Med. 1913 - 18 - 678.

84. MANILIGOLD (J.R.), KRAKOWER (C.A.), GREENSPON (S.A.) Glomerular changes induced by extra-renal foci of inflammation and by polymorphonuclear cell. Lysats. Am. J. Path. 1969 - 56 - 533 - 51.

85. MASUGI (M.), SATO (Y.), MURASAWA (S.) TOMIZUKA (Y.) Uber die experimentalle glomerulonephritis durch das specifische antinieren serum. Tr. Jap. Path. Soc. 1932 - 22-614.

86. MASUGI (M.). Uber di experimentelle glomerulonephritis durch das specifische Antinieren serum : Ein Betrag zur Pathogenese der Diffusion Glomerulo-nephritis.Beitr. Path. Anat. 1934 - 92 - 429.

87. MELLORS (R.C.) Auto-immune disease in NZB/BZ mice. Pathology and pathogenesis of a model system of spontaneous glomerulo nephritis. J. Exp. Med. 1965 - 122 - 25 - 40.

88. MELLORS (R.C.) ARIAS, STELLA, SIEGEL (M.), PRESSMAN (D.). Analytical pathology II) Histopathologic demonstration of glomerular localizing antibodies in experimental glomerulonephritis. Am. J. PAth. 1955 - 31 - 687.

89. MICHAEL (A.F.), DRUMMOND (K.N.), VERNIER (R/L.), GOOD (R.A.) Immunologic basis of renal disease. Pediat.Clin.N.Amer. 1964 - 11 - 685 - 697.

90. MICHAEL (A.F.) DRUMMOND (K.N.), GOOD (R.A.), VERNIER (R.L.) Acute post streptocaccal glomerulonephritis : Immune deposit desease. J. Clin. Invest. 1966 - I - 45.

91. MICHIELSEN (P.), LAMBERT (P.P.). Effets du traitement par les corticostéroïdes et l'Indométhacine sur la protéinurie. J. d'Urol. et de Nephrol. 1967 - 73-340-357.
92. MIESCHER and STRAESSLE (R.). Vox Sanguinis N.S. 1956-1-83.
93. MORE (R.H.) and WAUGH (D.). Diffuse glomerulonephritis produced in rabbits by massive injection of barine serum gamma globulin. J. Exp. Med. 1949 - 89-541.
94. MOTA (I.). Mechanism of action of Ag-Ac complexes. Their effect on mast cells. Nature. Lond. 1961 - 191-572-3.
95. MOVAT (H.Z.), Mc GREGOR (D.D.) The fine structure of the glomerular in membranous glomerulonephritis (Lipoid nephrosis in adult. Am. J. Clin. Path. 1959-32 - 109.
96. MOVAT (H.Z.), STEINER (J.W.), HUHN (D.). The fine structure of the glomerulus in acute glomerulonephritis. Lab. Invest. 1962.-11-117-35.
97. Mc PHAUL (JJ) Fr et Al. The presence of antiglomerular basement membrane antibodies in peripheral blood J. Immun. 1969 - 103-1168 -75.
98. Mc PHAUL (J.J.) Fr et Al, JIWON (F.J.). Characterization of human antiglomerular basement membrane antibodies elected from glomerulonephritic kidneys. J. Clin. Invest. 1970 - 49 (2) 308 - 317.
99. PILLEMER (L.), SEIFTER (S.), ECKER (E.E.). The role of components of complement in specific immune fixation. J. Exp. Med. 1942 - 75 - 421.
100. RICH (A.R.), GREGORY (J.). The experimental demonstration that periarteritis modosa is a manifestation of hypersensitivity. Bull. John. Hopkins Hosp. 1943 - 73 - 65.
101. RICH (A.R.). The pathology and pathogenesis of experimental anaphylactic glomerulonephritis in relation to human acute glomerulonephritis. John. Hopkins Hosp. Bull. 1956 -98.
102. RILEY (J.F.) Histamine and Heparin in mast-cells. Why both ? Lancet. 1962 - N°7243 - 40 - 41.
103. ROBBINS (J.), STETSON (C.). An effect of Ag-Ac reaction in blood coagulation. J. Exp. Med. 1959 - 109 - 1-8.

104. ROSENMAN (R.H.) and Al. Arresting effect of heparin upon experimental nephrosis in rats. Proc. Soc. Exp. Biol. N.Y. 1954 - 86 - 599.

105. ROSENMAN (R.H.), FRIEDMAN. The causal role of plasma albumin deficiency in experimental nephrotic hyperlipemia and hypercholesterolemia. J. Clin. Invest. 1956-35-522.

106. ROSENMAN (R.H.), FRIEDMAN. Vivo studies of the role of albumin in Endogenous and Heparin activated lipemia-clearing in nephrotic rats. J. Clin. Invest. 1957 -36-700.

107. ROSS and LEPOW. Studies on immune cellular injury. I - Cytotoxic effects of antibody and Complement. J. Exp. Med. 1960 - 112 - 1085.

108. SEEGAL (B.C.), ANDRES (G.A.), HSU (K.C.), ZABRISKY (J.B.). Studies on the pathogenesis of acute and progressive glomerulonephritis in man by immunofluorescein and immuno-ferritin technics. Fed. Proc. 1965 - 24-100-108.

109. STURGILL (BC), WESTRVELT (F.B.). Immunofluorescence studies in a case of Goodpasture's syndrom. J.A.M.A. 1965 - 194 - 914.

110. SCHWAB and Al. Effect of inhibition of antibody formation by X radiation, or nitrogen musterds on the histologic and serologic sequences, and on the behavior of serum complement following single large injections of foreign proteins. J. Exp. Med. 1950 - 91 - 505.

111. TODESCO (S.) et Al. Serum complement in chronic active glomerular nephritis. Bull. Soc. Ital. Biol. Spec. 1967 - 43 - 1336 - 40.

112. UNANUE (E.R.), DIXON (F.J.). Experimantal glomerulonephritis IV. Participation of complement in nephrotoxic nephritis. J. Exp. Med. 1964 - 119 - 965.

113. UNANUE (E.R.), DIXON (F.J.). Experimental glomerulo-nephritis V. Studies of the interaction of nephrotoxic antibodies with tissue of the rat. J. Exp. Med. 1965 - 121 - 697.

114. UNANUE (E.R.), DIXON (F.J.). Expermiental glomerulo-nephritis VI. The antologous phase of nephrotoxic serum nephritis. J. Exp. Med. 1965 - 121 - 715.

115. UNANUE (E.R.) and Al. Experimental glomerulonephritis VII. The absence of an auto-immune antikidney response in nephrotoxic serum nephritis. J. Exp. Med. 1965-122-565.

116. UNANUE (E.R.), DIXON (F.J.), LEE (S.). Experimental glomerulonephritis VIII. The in vivo fixation of heterelogus nephrotoxic antibodies to, and their exchanges among, tissues of the rat. Int. Arch. All. 1966 - 29-140-150.

117. UNANUE (E.R.), DIXON (F.J.). Experimental allergic glomerulonephritis induced in the rabbit with heterologus renal antigens. J. Exp. Med. 1967 - 125-149.

118. OLSSON, LAGERGREN. The elimination from plasma of intravenous Heparin. Act. Med. Scand. 1963 - 173 -5.

119. VAIREL (E.G.). A propos de l'activation et de l'inhibition de la fibrinolyse. Ann. Anesth. Franç. 1964 - 5 N° Special.

120. VASSALI (P.), SIMON (G.), ROUILLER (G.). Electron microscopic study of glomerular lesions resulting from intravascular fibrin formation. Am. J. Path. 1963 - 43 (4) 579 - 617.

121. VASSALI (P.), Mc. CLUSKEY (R.T.). The pathogenic role of the complement process in rabbit Masugi nephritis. Am. J. Path. 1964 - 45 - 653.

122. VASSALI (P.) et Al. The pathogenesis role of fibrin deposition in immunologically induced glomerulonephritis. Ann. N.Y. Acad. Sci. 1964 - 116-1052-62.

123. VASSALI (P.), Mc. CLUSKEY (R.T.). The coagulation process and glomerular disease. Am. J. Med. 1965 -39 (2)-179-183.

124. WARD (P.A.)and COCHRANE (C.G.). Bound complement and immunologic injury of blood vessels. J. Exp.Med. 1965-121-215.

125. WARD. (P.A.), COCHRANE (C.G.), MULLER- EBERHARD (H.J.). The role of serum complement in chemotaxis of leukocytes in vitro. J. Exp. Med. 1965 - 122-327-47.

126.

126. WEISS (M.). Etude expérimentale de vistesses de disparition de l'Héparine plasmatique après une injection intra-veineuse. Hémostase. 1966 - VI - 149 - 166.

127. WISSLER (R.W.), SMULL (K), and LESH (J.B.). The effect of various horse serum fraction in producing cardiovascular and renal lesions in rabbits. J. exp. Med. 1949 - 90 - 577.

128. ZABRISKIE (J.B.), FREIMER (E.H.). An immunological relationship between the group A streptococcus and mammalian muscle. J. Exp. Med. 1966 - 124 - 661.

§-§-§-§-§